



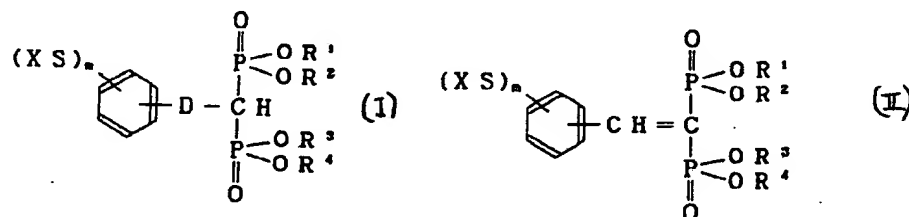
PCT

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07F 9/38, 9/40, A61K 31/66	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/05052  (43) 国際公開日 1993年3月18日 (18.03.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01140 (22) 国際出願日 1992年9月7日 (07. 09. 92)  (30) 優先権データ 特願平 3/226175 1991年9月5日 (05. 09. 91) JP 特願平 4/179802 1992年7月7日 (07. 07. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川辺紀雄 (KAWABE, Norio) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西二丁目4-8 Kanagawa, (JP) 内呂拓実 (UOHIRO, Hiromi) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市鎌倉山三丁目20-1 Kanagawa, (JP) 中館映夫 (NAKADATE, Teruo) [JP/JP] 〒240 神奈川県横浜市保土ヶ谷区星川1-1-1113 Kanagawa, (JP) 棚橋正彦 (TANAHASHI, Masahiko) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西1-31-22 東レ社宅 8-303 Kanagawa, (JP) 伊東政俊 (ITO, Masatoshi) [JP/JP] 〒235 神奈川県横浜市磯子区森6-18-29 Kanagawa, (JP)	(74) 代理人 弁理士 青木 朗, 外 (AOKI, Akira et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : METHANEDIPHOSPHONIC ACID DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称 メタンジホスホン酸誘導体、その製造方法およびその医薬用途

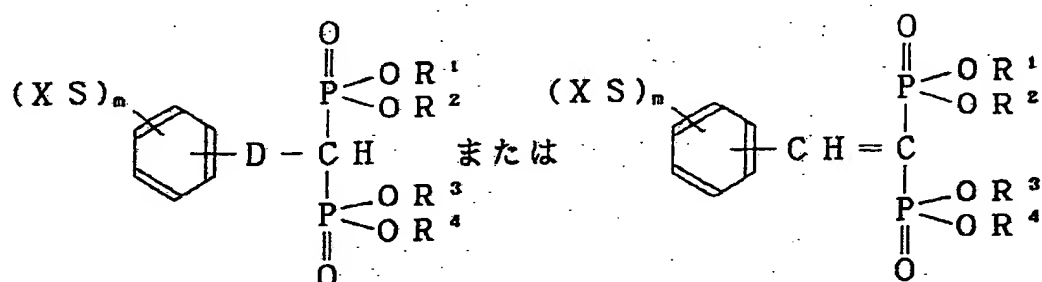


## (57) Abstract

A methanediphosphonic acid derivative represented by formulae (I) or (II), a process for producing the same, and a medicinal use thereof, wherein B represents hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy or amino; D represents sulfur, oxygen, NH, alkyl-substituted nitrogen, CH<sub>2</sub> or SCH<sub>2</sub>; X represents alkyl which may be substituted by a heteroatom, aryl or acyl; m represents an integer of 1 to 5; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each independently hydrogen, C<sub>1</sub> to C<sub>7</sub>, alkyl or a pharmacologically acceptable cation. The compound is excellent in IL-1 inhibition, antioxidant activity and bone resorption inhibition and useful for treating inflammation, rheumatism, bone metabolism disorder, autoimmune disease, osteoporosis, and so forth.

(57) 要約

次の式：



[式中、BはH、アルキル基、水酸基、アルコキシ基またはアミノ基であり、Dは硫黄、酸素、NH、アルキル置換N、CH<sub>2</sub>またはSCH<sub>2</sub>であり、Xはアルキル基、ヘテロ原子を置換基として有するアルキル基、アリール基またはアシル基を表し、mは1～5の整数を表わし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は独立して水素、炭素数1～7のアルキル基または薬理的に許容される陽イオンを表す]に代表されるメタンジホスホン酸誘導体、その製造方法およびその医薬用途。

本発明化合物は、優れたIL-1抑制作用、抗酸化作用、骨吸収抑制作用を持ち、抗炎症薬、抗リウマチ薬、骨代謝疾患薬、自己免疫疾患薬、骨粗しょう症薬などとして有用な化合物である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロヴァキア  
CZ チェコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
ES スペイン

FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル

MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国

## 明 細 書

メタンジホスホン酸誘導体、その製造方法およびその医薬用途

技術分野

本発明は生体内で発熱惹起反応、炎症惹起反応、各種血球の活性化、骨破壊作用などを持つインターロイキン-1の作用を抑制し、同時に細胞障害や脂肪の変性などを引き起こす活性酸素の抑制作用および骨粗しょう症や慢性関節リウマチ疾患時の骨破壊を抑制する作用を持った新規メタンジホスホン酸誘導体に関する。

背景技術

これまで主に骨代謝疾患薬として開発されてきたジホスホン酸系化合物の多くは、骨破壊抑制作用をもち、慢性関節リウマチなど関節炎発症時の骨破壊を抑制することが期待されてきた。特開昭59-42395号公報、特開平2-22285号公報、特開平3-77894号公報および特開昭60-174792号公報にはジホスホン酸構造の化合物が記載されているが、これらのジホスホン酸系化合物は骨吸収抑制作用が中心で、骨代謝疾患薬としては有効であるが慢性関節リウマチの治療としてはまだ十分ではない。ジホスホン酸系化合物が慢性関節リウマチの治療などに用いられるには骨吸収抑制作用と同時に炎症性メディエーターであるインターロイキン-1（以下IL-1と略す）を抑制し、活性化した好中球やマクロファージによる細胞障害を抑制するなどの一層優れた作用を併せ持った新しい薬剤が望まれている。

IL-1は発熱、炎症に関与するメディエーターとして知られており、その抑制剤が抗炎症薬として期待されてきた。しかしながら

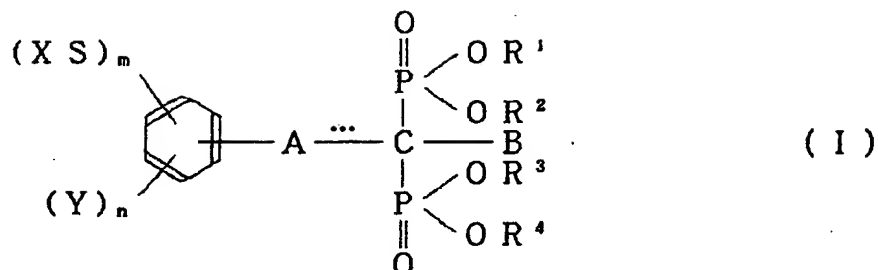
他の多くのサイトカインと同様に I L - 1 も主に局所で作用しているものと考えられ、試験管内では I L - 1 を抑制する物質は数多く報告されてきたが、実際に生体内で I L - 1 を抑制し病態を改善する十分な作用を持った抗炎症薬は、開発されるに至っていない。また炎症時などには炎症部位に活性化した好中球やマクロファージの浸潤が認められ、これらの血球が産生する活性酸素は異物消化という作用を持つが、炎症が慢性化したような場合には正常組織までも障害する事が知られている。この様に I L - 1 抑制作用と抗酸化作用を持つ化合物は抗炎症薬としてはもちろん、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患や、虚血時に起こる脳や肝臓の臓器障害などに対しても有用であると考えられる。

#### 発明の開示

本発明者らは、ジホスホン酸誘導体に骨代謝疾患薬としての作用だけでなく、I L - 1 を抑制する作用や抗酸化作用を付与する事で、優れた抗炎症作用等を示すジホスホン酸系化合物について研究を重ねてきた。この研究の過程において、ジホスホン酸構造に対して S 置換フェニル基を付与すれば、既存薬にはない I L - 1 を抑制する効果や抗酸化作用が生じることを見いだした。

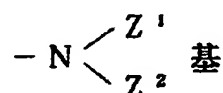
本発明は I L - 1 抑制作用、抗酸化作用、骨吸収抑制作用を併せ持つ有用な新規化合物を提供するものである。

上述の目的を達成するために、本発明は下記の構成を有する。即ち本発明は、一般式 ( I ) :

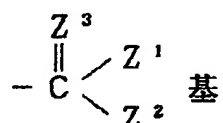


[式中、XはH、1ないし8個の炭素原子からなる直鎖または分岐鎖で、無置換またはヘテロ原子の置換基を有するアルキル基、アリール基またはアシル基を表わし、

Yはハロゲン、ニトリル基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、アシル基、アルケニル基、アリール基、シクロアルキル基、COOH基、COOアルキル基、



(ただし、 $Z^1$  および  $Z^2$  は互いに独立して水素、アルキル基を意味し、また  $Z^1$  と  $Z^2$  で炭素からなる環またはヘテロ原子を含む炭素からなる環を形成してもよい)、または



(ただし、 $Z^1$  および  $Z^2$  は上記と同じであり、 $Z^3$  は酸素または硫黄を意味する)を意味し、

mは1～5の整数を表わし、nは0～4の整数を表わし(ただしm+nが5以下である)、m個のXSとn個のYはそれぞれ同一または異なってもよく、

$\cdots$ は二重結合または単結合を表わし、

Aは $-(CH_2)_a-(D)_b-(CH_2)_c-$ (Dは硫黄、酸

素、NH、アルキル置換NまたはCH<sub>2</sub>であり、aとcは0～10の整数であり、bは0または1である)、または-(CH=CH)<sub>d</sub>-CH= (dは0～2の整数であり、Aが-(CH=CH)<sub>d</sub>-CH=を表わす場合、Bは存在しない)であり、

Bは水素、アルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、水酸基、アルコキシ基、トリアルキルシロキシ基またはアシルオキシ基を意味し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は水素、炭素数1～7の直鎖または分岐鎖のアルキル基または薬理的に許容できる陽イオンであり、同一または異なってもよい。]

で示されるメタンジホスホン酸誘導体、該誘導体の製造方法、並びに該誘導体を有効成分とする抗炎症薬、抗リウマチ薬および骨代謝疾患薬などの医薬用途に関するものである。

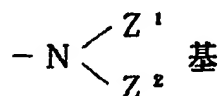
置換基XSの好ましい数(m)は1～2であり、置換の位置はモノ置換の場合、オルト、メタ、パラであり、ジ置換の場合は特に限定されない。置換基Yの好ましい数(n)は0～3である。置換の位置は特に限定されない。

### 具体的な説明

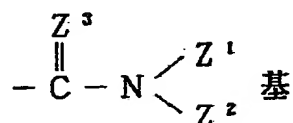
置換基XSのXとして用いられる1ないし8個の炭素原子からなる直鎖または分岐鎖で、無置換またはヘテロ原子の置換基を有するアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-アミノエチル、2-N-メチルアミノエチル、2-N,N-ジメチルアミノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-アルコキシエチル、2-トリアルキルシロキシエチル、2

ーアミノプロピル、2-N-メチルアミノプロピル、2-N, N-ジメチルアミノプロピル、3-アミノプロピル、3-N-メチルアミノプロピル、3-N, N-ジメチルアミノプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-アルコキシプロピル、2-トリアルキルシリルプロピルなどが挙げられる。また、アリール基は好ましくは炭素数6~15であり、フェニル、置換フェニル、ナフチルなどが挙げられる。アシル基は炭素数2ないし8の直鎖または分岐鎖のもので、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイルなどが挙げられる。

置換基Yとして、ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。アルキル基は炭素原子1ないし8個の直鎖または分岐鎖のもので、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。アルコキシ基は炭素数1~7からなるもので、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。アシルオキシ、アシルアミノ、アシル基のアシル(基)は炭素数2~7の直鎖または分岐鎖のもので、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイルなどが挙げられる。アルケニル基は炭素数2~7の直鎖または分岐鎖のもので、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニルなどが挙げられる。アリール基は炭素数6~15のもので、フェニル、置換フェニル、ナフチルなどである。シクロアルキル基は炭素数3~8のもので、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。COOアルキル基(アルキルは上記のアルキル基と同義)はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどが挙げられる。



( $Z^1$  と  $Z^2$  のアルキルは上記定義と同じ) として、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。



( $Z^1$ 、 $Z^2$  のアルキル基は上記と同じであり、 $Z^3$  は前記定義に同じ) として、カルバモイル、チオカルバモイル、N-メチルアミノカルボニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジノカルボニル、モルホリノカルボニルなどが挙げられる。

A が  $-(CH_2)_a-(D)_b-(CH_2)_c$  であり、 $\cdots$  が単結合を示す場合、D は硫黄、酸素、NH、アルキル置換N (ここでアルキル基とは炭素数1~7の直鎖または分岐鎖アルキルである) または  $CH_2$  であり、a と c は 0~10 の整数、b は 0 または 1 である (ただし、 $b=0$  の場合は  $a=c=0$  である)。より好ましくは a、b、c が独立して 0 または 1 である。

さらに、B が水素、アルキル基以外、かつ D が  $CH_2$  で  $b=1$  以外の場合、 $C=0$  のものは化学的に不安定なため好ましくない。しかし、この場合でも  $a=b=c$  のものは安定であり、好ましいものである。特に好ましいAの具体例としては、S、O、NH、 $CH_2$ 、 $CH_2S$ 、 $CH_2O$ 、 $CH_2NH$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $SCH_2$ 、 $SH_2$ 、 $CH_2$ 、 $SCH_2CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $NHCH_2$  などである。また、フェニル基がAを介さずに (すなわち、 $a=b=c=0$  のケース)、メタンジホスホン酸の炭素に直結する化合物も含まれる。B がアルキル基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ア

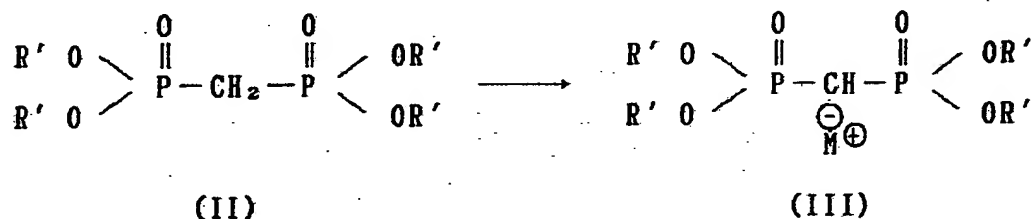


ルコキシ基およびトリアルキルシロキシ基のアルキルは上記のアルキル基と同様であり、またアシルアミノ基、アシルオキシ基のアシルは上記のアシル基と同様である。またAが $-(CH=CH)_d-$   $CH=$ の場合とは $\cdots$ が二重結合であり、Bが存在しない場合を意味し、ここでdは0～2の整数を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のアルキル基の代表的なものとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチルなどが挙げられる。

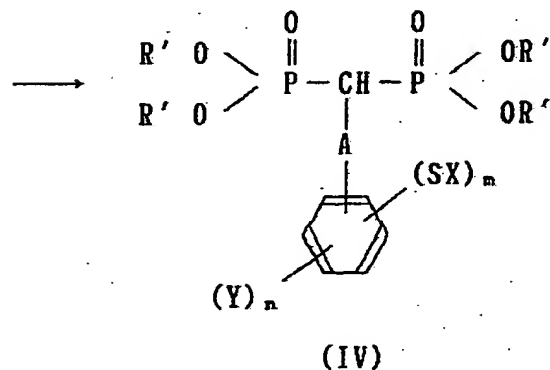
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が水素である場合、式(I)のホスホン酸部分は無機または有機塩基で塩を形成することができる。この場合の薬理的に許容される陽イオンとしては、金属陽イオン、アンモニウム  $NR^4$  (ただし、Rは水素または炭素数1～7の直鎖または分岐鎖アルキル基である) をさし、特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなど、およびアルカリ土類金属類、例えばマグネシウム、カルシウムなどの陽イオンである。しかし他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄などの陽イオンも本発明に含まれる。アンモニウムとしては、アンモニア、一級アミン、二級アミン、三級アミンのアンモニウムおよび四級アンモニウムである。これらとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ジプロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、イソブチルアミン、 $t$ -ブチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアンモニウムおよびテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムなどが挙げられる。なかでもナトリウム、カリウム、アンモニア、アルキルアミンの陽イオンが好ましい。

また  $R^1 \sim R^4$  において陽イオンは同一でも異なってもよく、また陽イオンと水素が混合したもの、例えば一陽イオン塩、二陽イオン塩、三陽イオン塩も本発明に含まれる。好ましくは、一般式 (I) で示されるメタンジホスホン酸誘導体は、 $R^1 \sim R^4$  のすべてが水素からなるもの、 $R^1 \sim R^4$  のうち3つが水素で、残りの1つがナトリウムであるもの、または3つが水素で、残りの1つがアンモニウムであるもの、または  $R^1 \sim R^4$  のうち2つが水素で、残り2つがナトリウムであるもの、または2つが水素で、残りの2つがアンモニウムのものである。本発明のメタンジホスホン酸誘導体は、当該分野における公知の方法に類似する方法によって製造することができる。例えば、本発明の式 (I) のメタンジホスホン酸誘導体の1つ (BがHである場合) は、次の反応式で示される方法によって製造できる。



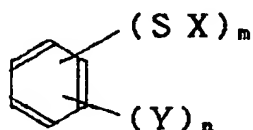
$R'$  : 低級アルキル

$M$  : NaまたはLi



使用される出発物質は、メタンジホスホン酸の低級アルキルエステル (II)

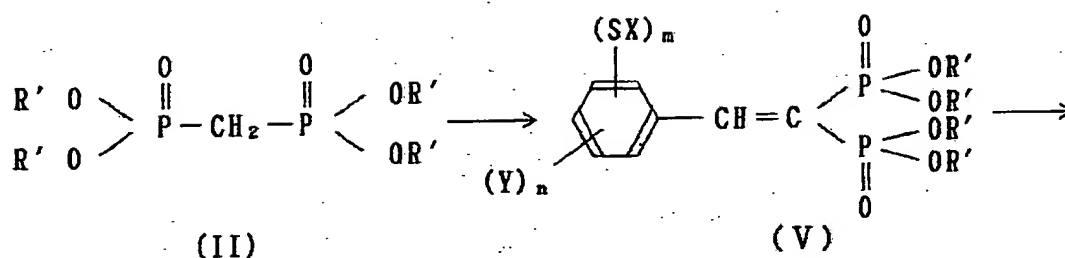
(ただし、R' の低級アルキルとは炭素数 1 ~ 7 の直鎖または分岐鎖のアルキルである) であり、水素化ナトリウム、アルキルリチウムなどの塩基と反応させることによって相応するメタル化メタンジホスホン酸エステル (III) となし、これに種々のフェニル-A 基の導入剤 (ここで、A は前記定義と同じであり、フェニルは



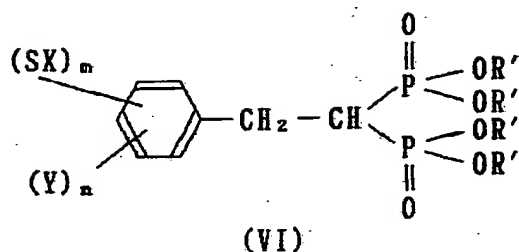
(X、Y、m、n は前記定義と同じ) を反応させて、化合物 (IV) とする。フェニル-A 基の導入剤として、フェニル- $(CH_2)_a-(D)_b-(CH_2)_c$ -ハロゲン、フェニル- $(CH_2)_a-S$ -ハロゲンなどのハロゲン化物、または [フェニル- $(CH_2)_a-S$ ] $_2$  のジスルフィド (D、a、b、c、フェニルは上記のものと同じ) が用いられる。

反応温度と反応時間は使用される試薬によって変わる。例えば、反応温度は  $-78^{\circ}C$  と溶媒または溶媒混合物の沸点との間であり、反応時間は 10 分から数日まで及ぶ。

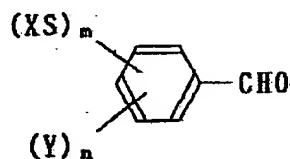
一般式 (I) のメタンジホスホン酸誘導体の別の合成方法としては、例えば次の反応式で示されるものが挙げられる。



R' : 低級アルキル



アルデヒド、



とメタンジホスホン酸の低級アルキルエステル (II) を四塩化チタンおよびN-メチルモルホリンのような第三級アミンの存在下、縮合反応させて化合物 (V) を得る。さらに、形成された二重結合を還元して化合物 (VI) とする。

R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> がアルキル基であるメタンジホスホン酸誘導体 (ホスホン酸エステル) から R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> が水素であるメタンジホスホン酸誘導体は、加水分解などによって得られる。例えば、ホスホン酸エステルは塩酸などの酸と反応させるか、トリメチルシリルブロミド、次いで水またはアルコールで処理することによって加水分解される。かくして得られたメタンジホスホン酸は、その塩の1種に公知の方法で転化させることができる。

また、メタンジホスホン酸エステルの部分加水分解、あるいはメタンジホスホン酸の部分エステル化によって、R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> のうち1

～3個のものがアルキル基になっている化合物（メタンジホスホン酸の部分エステル）も本発明に含まれる。

また、本発明のメタンジホスホン酸誘導体の大部分はP=O結合がケト型として存在するが、化合物自身の化学的性質、溶媒や温度といった外部環境によって一部エノール型として存在する場合があるが、これらも本発明の中に含まれる。

また、すべての反応において、目的とする反応以外の反応性置換基、反応性官能基を含有する場合、これらの置換基、官能基は容易に除去することができる試薬によってあらかじめブロックしておくなければならない。

本発明の化合物の対象とする疾患は、炎症性疾患、疼痛性疾患、皮膚疾患、呼吸器疾患、肝疾患、感染症、自己免疫疾患、虚血性臓器障害ないし骨代謝疾患である。例えば、（慢性）関節リウマチ、リウマチ様多発関節炎、変形性関節症、肩甲関節周囲炎、頸肩腕症候群、椎間板障害、腰痛症、腱・腱鞘炎、骨関節炎、五十肩、結合織炎、筋肉痛、神経痛、痛風、手術後・外傷後の炎症・腫脹など

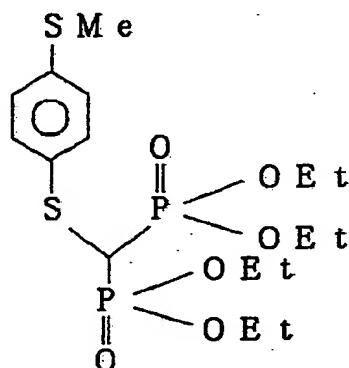
（抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗関節炎薬、鎮痛薬および解熱薬）または乾癬、喘息、肺サイルコイドーシス、ウイルス性肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、原虫類感染症、虚血性心疾患、虚血性脳障害、虚血性肝障害、動脈硬化症および骨粗鬆症、ページェット病、ベヒチレフ病、高カルシウム血症、異所性骨化など（代謝性骨疾患薬）の治療・予防活性の優れた薬剤の提供にある。

本発明の新規メチレンおよびメタンジホスホン酸誘導体を、先に述べた本発明の用途に用いる場合、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として使用に供される。投与は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤などの経口投与、注射剤、シロップ剤、軟膏剤、坐剤などの非経口

投与のいずれであっても良い。投与量は、投与対象、投与ルート、症状などによって異なるが、約0.1mg～5g程度、好ましくは1mg～2g程度であり、これを1日1～数回に分けてまたは1回／1日～7日の割合で経口または非経口投与する。

以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1. (4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル



(a) ビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド

アルゴン雰囲気下、金属マグネシウム4.01g (165mmol) および4-ブロモチオアニソール30.47g (150mmol) から調製した4-メチルチオフェニルマグネシウムブロミドの乾燥テトラヒドロフラン(150ml)溶液に、室温下で結晶硫黄5.29g (165mmol)を徐々に加え、添加終了後1時間加熱・還流した。室温まで冷却後、得られた混合物を氷水中に投入し、塩酸で中和した後、酢酸エチル(3×150ml)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテル(400ml)に溶解し、この溶液に塩化鉄(III)6水和物40.5g (150mmol) および濃塩酸(2ml)を加え、1時間加熱・還流した。室温まで冷却後、有機層を分離し、水層をエーテル(100ml)で抽出した。有機

層を合わせて水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル： $n$ -ヘキサン=5：95）で精製して得られた油状物を $n$ -ヘキサノール-酢酸エチルを溶媒として結晶化し、さらに同様の溶媒から再結晶して、表題化合物 16.75 g を黄色結晶として得た。収率 72%。

m. p. 80 ~ 81 °C

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) [ppm] :  $\delta$  2.45(s, 6H), 7.03 ~ 7.29(m, 4H), 7.29 ~ 7.54(m, 4H)

(b) (4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸テトラエチル

アルゴン雰囲気下、メチレンジホスホン酸テトラエチル 10.09 g (35 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を -78 °C に冷却し、これに  $n$ -ブチルリチウムヘキサン溶液 [1.59 mol/l] 22.01 ml (35 mmol) を加え、30 分攪拌した。次にこの混合物にビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド 10.89 g (35 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (75 ml) 溶液を加えた後、室温まで昇温し、16 時間攪拌した。得られた混合物を氷水中に投入し、塩酸で中和した後、酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 エタノール：酢酸エチル=5：95）で精製し、表題化合物 6.29 g を黄色油状物として得た。収率 41%。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) [ppm] :  $\delta$  1.34(t, J=7Hz, 12H), 2.47(s, 3H), 3.33(t, J=21Hz, 1H), 3.90 ~ 4.60(m, 8H), 7.05 ~ 7.30(m, 2H), 7.42 ~ 7.67(m, 2H)

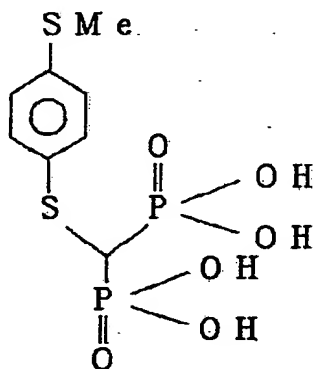
I R (K B r) [c m<sup>-1</sup>] : 2984, 2930, 1576, 1479, 1441, 1392, 1257, 1164, 1104, 1021, 973 M A S S (F A B) m/z : 443 (M + H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> P<sub>2</sub> S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 43.43 H 6.39

測定値 (%) : C 43.58 H 6.47

実施例 2. (4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸



アルゴン雰囲気下、(4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル 6.29 g (14.2 mmol) の乾燥塩化メチレン (100 ml) 溶液に、室温で臭化トリメチルシラン 21.74 g (142 mmol) を滴下し、そのまま室温で72時間攪拌した。減圧下溶媒および過剰の臭化トリメチルシランを留去した後、得られた残渣を水：メタノール=5：95の混合液に溶解し、30分間加熱・還流して再び減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアセトン-塩化メチレンを溶媒として結晶化させ、得られた結晶を再度同じ溶媒系から再結晶して表題化合物 3.24 g を白色結晶として得た。収率69%。 m. p. 215~216℃ (dec)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) [ppm] : δ 2.46(s, 3H), 3.24(t, J=21Hz, 1H), 7.18~7.24(m, 2H), 7.53~7.59(m, 2H)

I R (K B r) [c m<sup>-1</sup>] : 2918, 1479, 1108, 1060, 932



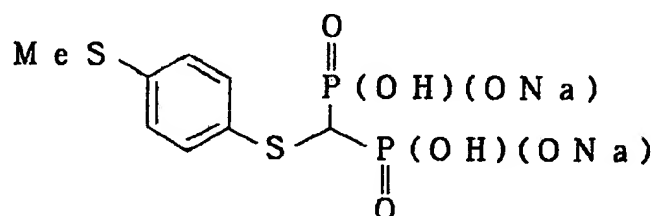
MASS (FAB)  $m/z$  : 331 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $C_9H_{12}O_6P_2S_2$  として)

計算値 (%): C 29.10 H 3.67

測定値 (%): C 29.12 H 3.64

実施例 3. (4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸二  
ナトリウム塩



アルゴン雰囲気下、(4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸 11.00 g (33.3 mmol) 水溶液 (200 ml) に、室温で炭酸水素ナトリウム 5.60 g (66.6 mmol) 水溶液 (75 ml) を徐々に滴下し、そのまま室温で 8 時間攪拌した。攪拌終了後、水溶液を 80℃ に加熱して炭酸ガスを完全に追い出し、さらに室温まで冷却したのち、ポアサイズ 0.2  $\mu$ m のメンブレンフィルターを用いて濾過滅菌した。このようにして得られた水溶液を凍結乾燥し、表題化合物 12.26 g を白色結晶として得た。収率 98%。

m. p. 300℃ 以上

<sup>1</sup>H-NMR ( $D_2O$ ) [ppm]

$\delta$  2.49 (s, 3H)

3.23 (t,  $J = 20$  Hz, 1H)

7.25 ~ 7.32 (m, 2H)

7.51 ~ 7.58 (m, 2H)

IR (KBr) ( $cm^{-1}$ )

1479, 1197, 1158, 1110, 1071, 928

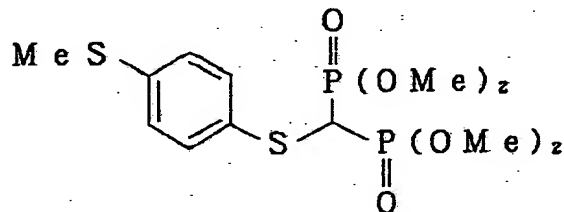
MASS (FAB)  $m/z$  375 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $C_8 H_{10} O_6 P_2 S_2 Na_2$  として)

計算値 (%) : C 25.68, H 2.70

測定値 (%) : C 25.77, H 2.79

実施例 4. (4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラメチル



実施例 1-(b)と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラメチル 9.28 g (40 mmol) とビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド 12.42 g (40 mmol) との反応によって、表題化合物 3.87 g を淡黄色油状物として得た。収率 25%。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) [ppm]

$\delta$  2.47 (s, 3H)

3.36 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H)

3.75 ~ 4.00 (m, 12H)

7.09 ~ 7.30 (m, 2H)

7.44 ~ 7.65 (m, 2H)

IR (KBr) [ $cm^{-1}$ ]

2960, 2858, 1576, 1479, 1446,

1392, 1259, 1185, 1106, 1029, 853

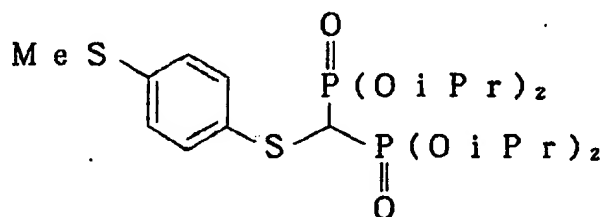
MASS (FAB)  $m/z$  387 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $C_{12} H_{20} O_6 P_2 S_2$  として)

計算値 (%) : C 37.31, H 5.23

測定値 (%) : C 37.33, H 5.30

実施例 5. (4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テ  
トライソプロピル



実施例 1-(b)と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テ  
トライソプロピル 13.77 g (40 mmol) とビス(4-メチルチ  
オフェニル)ジスルフィド 12.42 g (40 mmol) との反応によ  
って、表題化合物 13.37 g を淡黄色油状物として得た。収率 6  
7%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm)

$\delta$  1.20 ~ 1.48 (m, 24 H)

2.46 (s, 3 H)

3.23 (t,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1 H)

4.60 ~ 5.14 (m, 4 H)

7.07 ~ 7.27 (m, 2 H)

7.46 ~ 7.66 (m, 2 H)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )

2982, 2934, 1576, 1481, 1454,

1386, 1377, 1259, 1180, 1143,

1106, 980

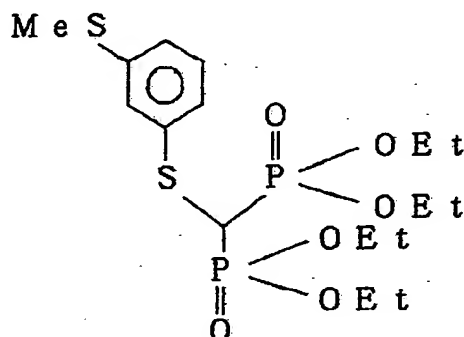
MASS (FAB)  $m/z$  499 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$  として)

計算値 (%) : C 48.18, H 7.29

測定値 (%) : C 48.09, H 7.33

実施例 6. (3-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル



(a) ビス(3-メチルチオフェニル)ジスルフィド

実施例 1-(a) と同様の方法により、金属マグネシウム 4.01 g (165 mmol) および 3-ブロモチオアニソール 30.47 g (150 mmol) から 3-メチルチオフェニルマグネシウムブロミドを調製し、これと結晶硫黄 5.29 g (165 mmol) との反応生成物を塩化鉄(III) 6水和物 40.55 g (150 mmol) で酸化し、生成物をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=5:95)で精製することによって、表題化合物 18.18 g を黄色油状物として得た。収率 78%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\text{ppm}$ ]:  $\delta$  2.42(s, 6H), 6.95 ~ 7.45(m, 8H)

(b) (3-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1-(b) と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラエチル 11.53 g (40 mmol) とビス(3-メチルチオフェニル)ジスルフィド 12.42 g (40 mmol) との反応によって、表題化合物 8.49 g を淡黄色油状物として得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\text{ppm}$ ]:  $\delta$  1.34(t, J=7Hz, 12H),

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.48 (s, 6H), 3.46 (t, J=21Hz, 1H), 3.95 ~ 4.60 (m, 8H), 7.05 ~ 7.60 (m, 4H)

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>] : 2984, 2930, 1574, 1464, 1441, 1257, 1185, 1166, 1027, 975

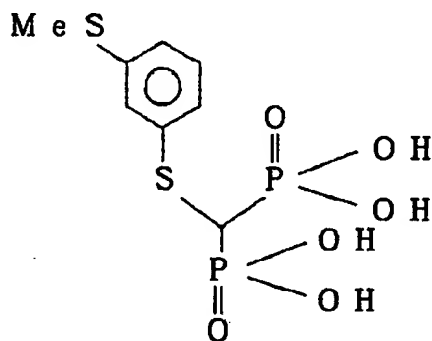
MASS (FAB) m/z : 443 (M+H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 43.43 H 6.39

測定値 (%) : C 43.49 H 6.59

実施例 7. (3-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、(3-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル 8.45 g (20 mmol) を臭化トリメチルシラン 30.62 g (200 mmol) で処理し、その後、加水分解することによって、表題化合物 5.41 g を淡褐色のアモルファスとして得た。収率 82%。

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.47 (s, 3H), 3.38 (t, J=21Hz, 1H), 7.15 ~ 7.70 (m, 4H)

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>] : 2950, 1462, 1263, 1019, 930

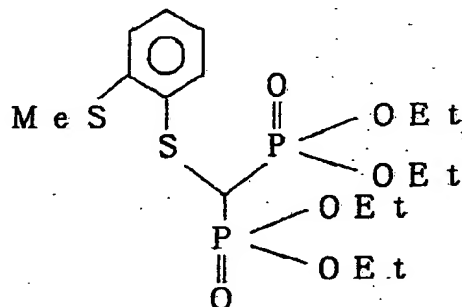
MASS (FAB) m/z : 331 (M+H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 29.10 H 3.67

測定値 (%) : C 29.27 H 3.70

実施例 8. (2-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル



(a) ビス(2-メチルチオフェニル) ジスルフィド

実施例 1-(a) と同様の方法により、金属マグネシウム 2.67 g (110 mmol) および 2-ヨードチオアニソール 25.01 g (100 mmol) から 2-メチルチオフェニルマグネシウムヨードを調製し、これと結晶硫黄 3.53 g (110 mmol) との反応生成物を塩化鉄(III) 6水和物 27.03 g (100 mmol) で酸化することによって、表題化合物 9.63 g を黄色結晶として得た。収率 62%。

m. p. 80 ~ 81 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  2.50(s, 3H), 6.99 ~ 7.39(m, 3H), 7.41 ~ 7.64(m, 1H)

(b) (2-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1-(b) と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラエチル 5.77 g (20 mmol) とビス(2-メチルチオフェニル) ジスルフィド 6.21 g (20 mmol) との反応によって、表題化合物 4.55 g を淡黄色油状物として得た。収率 51%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  1.30(t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.33(t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 2.46(s, 3H), 3.95(t,  $J=21\text{Hz}$ , 1H), 3.85 ~ 4.60(m, 8H),

7.05~7.40(m, 3H), 7.55 ~7.75(m, 1H)

I R (K B r) [c m<sup>-1</sup>] : 2984, 2930, 1574, 1437, 1392, 1257, 1187, 1021, 957

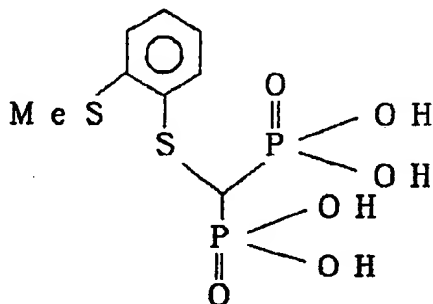
M A S S (F A B) m/z : 443 (M+H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> P<sub>2</sub> S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 43.43 H 6.39

測定値 (%) : C 43.38 H 6.42

実施例 9. (2-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、(2-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル 4.42 g (10 mmol) を臭化トリメチルシラン 15.31 g (100 mmol) で処理し、その後、加水分解することによって、表題化合物 2.30 g を白色結晶として得た。収率 70%。 m. p. 219~220 °C (dec)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) [ppm] : δ 2.46(s, 3H), 3.77(t, J=21Hz, 1H), 7.01 ~7.36(m, 3H), 7.51 ~7.71(m, 1H)

I R (K B r) [c m<sup>-1</sup>] : 2902, 1435, 1257, 1131, 1044, 936

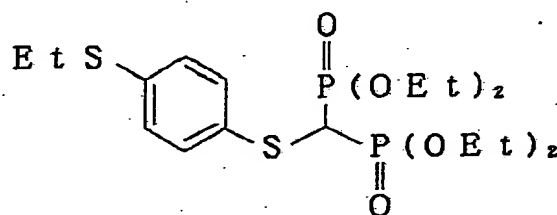
M A S S (F A B) m/z : 331 (M+H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> P<sub>2</sub> S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 29.10 H 3.67

測定値 (%) : C 28.85 H 3.71

実施例 10. (4-エチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸  
テトラエチル



(a) ビス(4-エチルチオフェニル) ジスルフィド

実施例 1-(a) と同様の方法により、金属マグネシウム 4.01 g (165 mmol) および 4-ブロモフェニルエチルスルフィド 32.57 g (150 mmol) から 4-エチルチオフェニルマグネシウムブロミドを調製し、これと結晶硫黄 5.29 g (165 mmol) との反応生成物を塩化鉄(III) 6水和物 40.55 g (150 mmol) で酸化し、生成物をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=5:95)で精製することによって、表題化合物 18.50 g を橙色油状物として得た。収率 73%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ppm]

$\delta$  1.30 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 6 H)

2.92 (q,  $J=7\text{ Hz}$ , 4 H)

7.13~7.30 (m, 4 H)

7.32~7.49 (m, 4 H)

(b) (4-エチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1-(b) と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラエチル 11.53 g (40 mmol) とビス(4-エチルチオフェニル) ジスルフィド 13.54 g (40 mmol) との反応によって、表題化合物 7.85 g を黄色油状物として得た。収率 43%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ppm]



$\delta$  1. 31 (t,  $J = 7$  Hz, 3 H)

1. 34 (t,  $J = 7$  Hz, 12 H)

2. 94 (q,  $J = 7$  Hz, 2 H)

3. 41 (t,  $J = 21$  Hz, 1 H)

3. 88 ~ 4. 60 (m, 8 H)

7. 10 ~ 7. 35 (m, 2 H)

7. 42 ~ 7. 67 (m, 2 H)

I R (K B r) [ $\text{cm}^{-1}$ ]

2982, 2932, 1574, 1479, 1444,

1392, 1261, 1187, 1164, 1102,

1025, 959

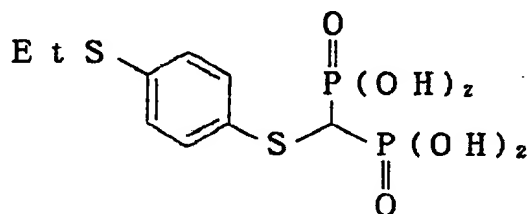
MASS (FAB)  $m/z$  457 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$  として)

計算値 (%) : C 44. 73, H 6. 64

測定値 (%) : C 44. 62, H 6. 55

実施例 11. (4-エチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、(4-エチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル 6. 85 g (15 mmol) を臭化トリメチルシラン 22. 97 g (150 mmol) で処理し、その後加水分解することによって、表題化合物 3. 52 g を白色結晶として得た。収率 68 %。

m. p. 201 ~ 202 °C (dec)

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) [ppm]

$\delta$  1. 28 (d,  $J = 7$  Hz, 3 H)

2. 95 (q,  $J = 7$  Hz, 2 H)

3. 29 (t,  $J = 21$  Hz, 1 H)

7. 16 ~ 7. 37 (m, 2 H)

7. 45 ~ 7. 66 (m, 2 H)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )

2920, 1477, 1108, 1056, 934

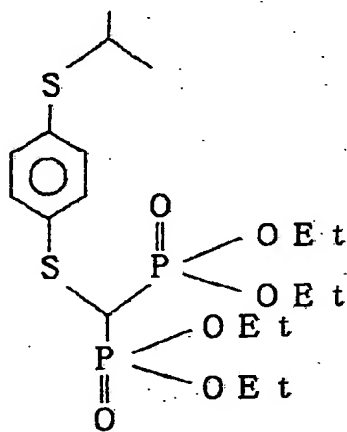
MASS (FAB)  $m/z$  343 ( $M-H$ )

元素分析 ( $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$  として)

計算値 (%) : C 31. 40, H 4. 11

測定値 (%) : C 31. 45, H 4. 00

実施例 12. (4-イソプロピルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル



(a) ビス (4-イソプロピルチオフェニル) ジスルフィド

実施例 1 - (a) と同様の方法により、金属マグネシウム 4. 0 g (165 mmol) および 4-ブロモフェニルイソプロピルスルフィド 34. 69 g (150 mmol) から 4-イソプロピルチオフェニルマグネシウムブロミドを調製し、これと結晶硫黄 5. 29 g (165 mmol) との反応生成物を塩化鉄(III) 6 水和物

40.55 g (150 mmol) で酸化し、生成物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=5：95）で精製することによって、表題化合物 21.50 g を黄色油状物として得た。収率 78%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  1.29 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 12H), 3.10~3.60 (m, 2H), 7.10 ~ 7.60 (m, 8H)

(b) (4-イソプロピルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1 - (b) と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラエチル 11.53 g (40 mmol) とビス(4-イソプロピルチオフェニル)ジスルフィド 14.67 g (40 mmol) との反応によって、表題化合物 9.61 g を黄色油状物として得た。収率 51%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  1.34 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 12H), 3.21~3.57 (m, 1H), 3.41 (t,  $J=22\text{Hz}$ , 1H), 3.90~4.60 (m, 8H), 7.17 ~ 7.41 (m, 2H), 7.41 ~ 7.65 (m, 2H)

$\text{IR}$  ( $\text{KBr}$ ) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 2980, 2932, 2912, 1479, 1444, 1392, 1259, 1027, 975

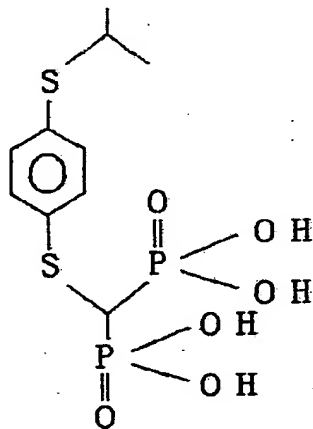
$\text{MASS}$  ( $\text{FAB}$ )  $m/z$  : 472 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$  として)

計算値 (%) : C 45.95 H 6.87

測定値 (%) : C 46.06 H 6.79

実施例 13. (4-イソプロピルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、(4-イソプロピルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル 8.94 g (19 mmol) を臭化トリメチルシラン 29.09 g (190 mmol) で処理し、その後加水分解することによって、表題化合物 5.09 g を白色結晶として得た。収率 75%。 m. p. 211~212°C (dec)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  1.27(d,  $J=6\text{Hz}$ , 12H), 3.31(t,  $J=21\text{Hz}$ , 1H), 3.38~3.46(m, 1H), 7.27~7.37(m, 2H), 7.50~7.60(m, 2H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 2968, 2920, 1477, 1133, 1104, 1052, 934

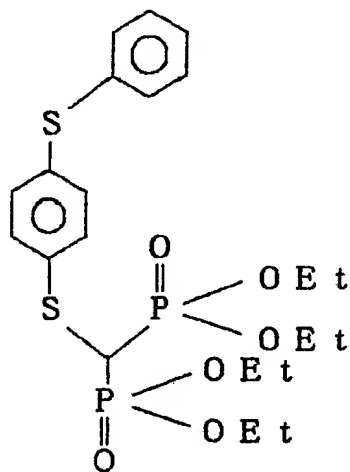
MASS (FAB)  $m/z$  : 357 ( $\text{M-Z}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$  として)

計算値 (%) : C 33.52 H 4.51

測定値 (%) : C 33.68 H 4.54

実施例 14. (4-フェニルチオフェニル) メタンジホスホン酸テトラエチル



(a) ビス(4-フェニルチオフェニル) ジスルフィド

実施例 1-(a) と同様の方法により、金属マグネシウム 4.01 g (165 mmol) および 4-ブロモフェニルフェニルスルフィド 39.78 g (150 mmol) から 4-フェニルチオフェニルマグネシウムブロミドを調製し、これと結晶硫黄 5.29 g (165 mmol) との反応生成物を塩化鉄(III) 6水和物 40.55 g (150 mmol) で酸化することによって、表題化合物 29.02 g を黄色結晶として得た。収率 89%。

m. p. 57.5 ~ 58.5 °C (dec)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) [ppm] : δ 7.05 ~ 7.55 (m, 18H)

(b) (4-フェニルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1-(b) と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラエチル 12.97 g (45 mmol) とビス(4-フェニルチオフェニル) ジスルフィド 19.56 g (45 mmol) との反応によって、表題化合物 11.64 g を淡黄色油状物として得た。収

率 51%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ppm] :  $\delta$  1.33 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 12H)  
3.40 (t,  $J=21\text{Hz}$ , 1H), 3.90~4.60 (m, 8H), 7.10 ~ 7.65 (m, 9H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 2984, 2932, 2910, 1477, 1441, 1392, 1025, 975

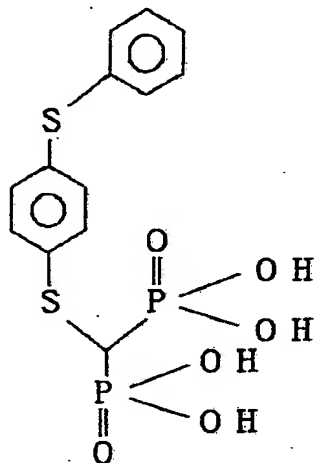
MASS (FAB)  $m/z$  : 506 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$  として)

計算値 (%) : C 50.00 H 6.01

測定値 (%) : C 50.18 H 6.28

実施例 15. (4-フェニルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、(4-フェニルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル 9.59 g (19 mmol) を臭化トリメチルシラン 29.09 g (190 mmol) で処理し、その後加水分解することによって、表題化合物 6.03 g を白色結晶として得た。収率 81%。

m. p. 221~222 °C (dec)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) [ppm] :  $\delta$  3.33 (t,  $J=21\text{Hz}$ , 1H),

7.22 (d, J=8Hz, 2H), 7.25 ~ 7.40 (m, 5H), 7.55 (d, J=8Hz, 2H)

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>] : 2366, 1477, 1130, 1067, 1013, 934

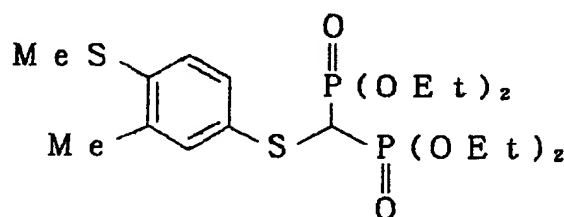
MASS (FAB) m/z : 391 (M-H)<sup>-</sup>

元素分析 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 39.80 H 3.60

測定値 (%) : C 39.98 H 3.45

実施例 16. (3-メチル-4-メチルチオフェニル) チオメタン  
ジホスホン酸テトラエチル



(a) ビス (3-メチル-4-メチルチオフェニル) ジスルフィド

実施例 1-(a) と同様の方法により、金属マグネシウム 4.0 g (165 mmol) および 4-ブロモ-2-メチルフェニルメチルスルフィド 32.57 g (150 mmol) から 3-メチル-4-メチルチオフェニルマグネシウムブロミドを調製し、これと結晶硫黄 5.29 g (165 mmol) との反応生成物を塩化鉄 (III) 6水和物 40.55 g (150 mmol) を用いて酸化した。生成物をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 5 : 95) で精製して得られた油状物を酢酸エチル / n-ヘキサンを溶媒として結晶化し、さらに同様の溶媒から再結晶して表題化合物 17.24 g を黄色結晶として得た。収率 68%。

m. p. 63 ~ 64 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) [ppm]

δ 2.28 (s, 6H)

2.42 (s, 6H)

6. 97 ~ 7. 17 (m, 2 H)

7. 19 ~ 7. 39 (m, 2 H)

7. 26 (s, 2 H)

(b) (3-メチル-4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1-(b) と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラエチル 11. 53 g (40 mmol) とビス(3-メチル-4-メチルチオフェニル)ジスルフィド 13. 54 g (40 mmol) との反応によって、表題化合物 8. 73 g を黄色油状物として得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) (ppm)

$\delta$  1. 35 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 12 H)

2. 29 (s, 3 H)

2. 45 (s, 3 H)

3. 33 (t,  $J = 22\text{ Hz}$ , 1 H)

4. 00 ~ 4. 50 (m, 8 H)

6. 90 ~ 7. 20 (m, 1 H)

7. 36 ~ 7. 56 (m, 1 H)

7. 40 (s, 1 H)

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>)

2984, 2930, 1580, 1470, 1441,

1392, 1259, 1164, 1098, 1021, 975

MASS (FAB)  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup>

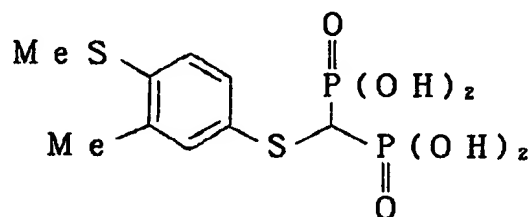
元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 44. 73, H 6. 64

測定値 (%) : C 44. 85, H 6. 58



実施例 17. (3-メチル-4-メチルチオフェニル) チオメタン  
ジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、(3-メチル-4-メチルチオフェニル) チオメタンジホスホン酸テトラエチル 8.67 g (19 mmol) を臭化トリメチルシラン 29.09 g (190 mmol) で処理し、その後加水分解することによって、表題化合物 4.83 g を白色結晶として得た。収率 74%。

m. p. 215 ~ 216 °C (dec)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) [ppm]

δ 2.27 (s, 3H)

2.44 (s, 3H)

3.24 (t, J = 2.2 Hz, 1H)

7.05 ~ 7.24 (m, 1H)

7.39 ~ 7.58 (m, 1H)

7.44 (s, 1H)

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]

2922, 1466, 1137, 1118, 1050, 969,  
938

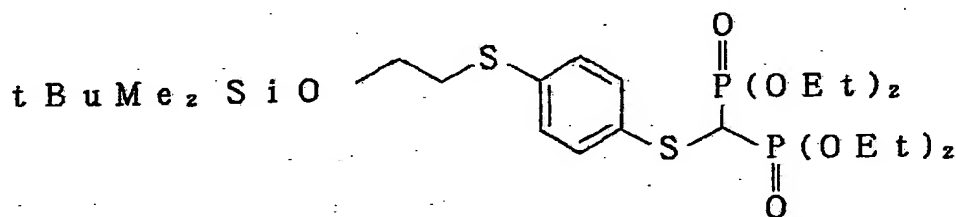
MASS (FAB) m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 31.40, H 4.11

測定値 (%) : C 31.43, H 4.08

実施例 18. [4-(2-*t*-ブチルジメチルシロキシエチルチオ)フェニル]チオメタンジホスホン酸テトラエチル



(a)ビス[4-(2-*t*-ブチルジメチルシロキシエチルチオ)フェニル]ジスルフィド

実施例 1-(a)と同様の方法により、金属マグネシウム 3.2 g (132 mmol) および 4-(2-*t*-ブチルジメチルシロキシエチルチオ)ブロモベンゼン 41.69 g (120 mmol) から 4-(2-*t*-ブチルジメチルシロキシエチルチオ)フェニルマグネシウムブロミドを調製し、これと結晶硫黄 4.23 g (132 mmol) を反応させた。反応混合物をフェリシアン化カリウム 39.51 g (120 mmol) 水溶液 (400 ml) に投入し、室温で 8 時間攪拌した。反応液を濾過後、酢酸エチル (3×150 ml) で抽出し、有機層を合わせて水および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ジエチルエーテル : *n*-ヘキサン = 3 : 97) で精製して表題化合物 33.05 g を黄色油状物として得た。収率 92%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) [ppm]

δ 0.03 (s, 12 H)

0.87 (s, 18 H)

3.04 (t, J = 7 Hz, 4 H)

3.79 (t, J = 7 Hz, 4 H)

7.16 ~ 7.48 (m, 8 H)

(b) [4-(2-*t*-ブチルジメチルシロキシエチルチオ)フェニル]チオメタンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1-(b)と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テトラエチル 11.53 g (40 mmol) とビス[4-(2-*t*-ブチルジメチルシロキシエチルチオ)フェニル]ジスルフィド 23.97 g (40 mmol) との反応によって、表題化合物 11.98 g を黄色油状物として得た。収率 51%。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) [ppm]

0.04 (s, 6H)

0.88 (s, 9H)

1.34 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 12H)

3.05 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H)

3.35 (t,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H)

3.80 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H)

4.00~4.50 (m, 8H)

7.16~7.36 (m, 2H)

7.42~7.62 (m, 2H)

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]

2984, 2960, 2932, 2862, 1576,

1477, 1392, 1261, 1164, 1100,

1019, 975

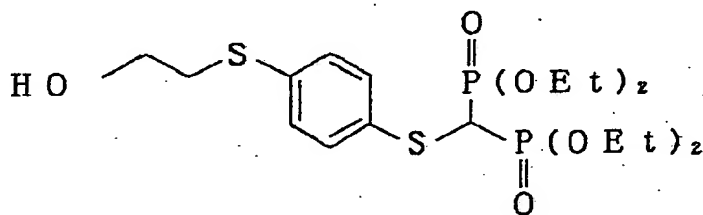
MASS (FAB)  $m/z$  587 (M+H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> P<sub>2</sub> S<sub>2</sub> Si として)

計算値 (%) : C 47.08, H 7.57

測定値 (%) : C 47.22, H 7.66

実施例 19. [4-(2-ヒドロキシエチルチオ)フェニル]チオ  
メタンジホスホン酸テトラエチル



アルゴン雰囲気下、[4-(2-ヒドロキシエチルチオ)フェニル]チオメタンジホスホン酸テトラエチル 11.15 g (19 mmol) に酢酸 (20 ml) / テトラヒドロフラン (20 ml) / 水 (20 ml) の混合液を加えて攪拌し、0℃に冷却した。さらにこの溶液にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加えて15分間攪拌した。得られた混合物を氷水中に投入し、酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で発泡が止むまで洗浄し、さらに水および飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 エタノール : 酢酸エチル = 5 : 95) で精製して表題化合物 8.77 g を黄色油状物として得た。この油状物は冷蔵庫で保存中に結晶化した。収率 98%。

m. p. 70 ~ 71℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) [ppm]

δ 1.34 (t, J = 7 Hz, 12 H)

2.38 (t, J = 6 Hz, 1 H)

3.11 (t, J = 6 Hz, 2 H)

3.40 (t, J = 2.2 Hz, 1 H)

3.76 (q, J = 6 Hz, 2 H)

3.98 ~ 4.50 (m, 8 H)

7.20 ~ 7.40 (m, 2 H)

7.42 ~ 7.62 (m, 2H)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )

3364, 2986, 2934, 1483, 1439,  
1390, 1261, 1236, 1164, 1104,  
1017, 980

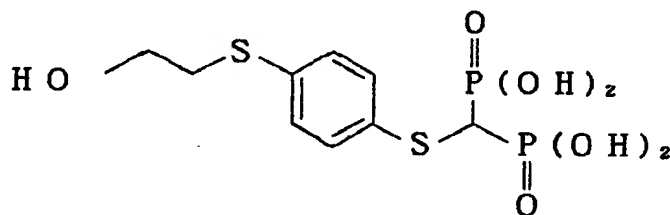
MASS (FAB)  $m/z$  473 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_7 \text{ P}_2 \text{ S}_2$  として)

計算値 (%): C 43.21, H 6.41

測定値 (%): C 43.33, H 6.29

実施例 20. [4-(2-ヒドロキシエチルチオ)フェニル]チオ  
メタンジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、[4-(2-ヒドロキシエチルチオ)フェニル]チオメタンジホスホン酸テトラエチル 7.09 g (15 mmol) を臭化トリメチルシラン 22.97 g (150 mmol) で処理し、その後加水分解することによって、表題化合物 4.80 g を白色結晶として得た。収率 89%。

m. p. 167 ~ 168 °C (dec)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ppm)

$\delta$  3.05 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H)

3.33 (t,  $J = 21 \text{ Hz}$ , 1H)

3.68 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H)

7.20 ~ 7.42 (m, 2H)

7.45 ~ 7.67 (m, 2H)

I R (K B r) [ $\text{cm}^{-1}$ ]

3 4 0 0, 2 9 0 8, 1 4 7 9, 1 2 2 4, 1 1 6 8,

1 1 3 7, 1 1 0 4, 1 0 1 5, 9 9 0, 9 3 6

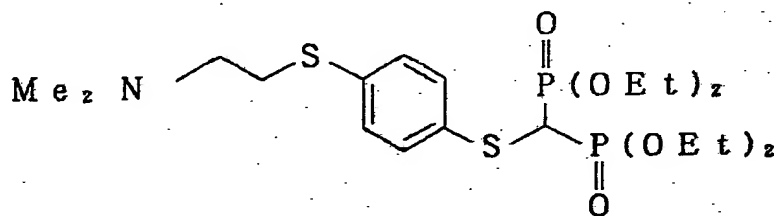
M A S S (F A B)  $m/z$  3 6 1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_7\text{P}_2\text{S}_2$  として)

計算値 (%) : C 3 0. 0 0, H 3. 9 3

測定値 (%) : C 3 0. 2 1, H 3. 8 9

実施例 2 1. [4-(2-ジメチルアミノエチルチオ)フェニル]  
チオメタンジホスホン酸テトラエチル



(a) ビス[4-(2-ジメチルアミノエチルチオ)フェニル]ジ  
スルフィド

実施例 1 8 - (a) と同様の方法により、金属マグネシウム 2. 5 1 g (1 0 3 mmol) および 4 - (2 - ジメチルアミノエチルチオ) ブロモベンゼン 2 4. 4 6 g (9 4 mmol) から 4 - (2 - ジメチルアミノエチルチオ) フェニルマグネシウムブロミドを調製し、これと結晶硫黄 3. 3 1 g (1 0 3 mmol) を反応させた。生成物をフェリシアン化カリウム 3 0. 9 5 g (9 4 mmol) を用いて酸化し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール : クロロホルム = 3 : 9 7) で精製して表題化合物 1 8. 5 5 g を橙色油状物として得た。収率 9 3 %。

<sup>1</sup>H - N M R (C D C l<sub>3</sub>) [ppm]

δ 2. 2 6 (s, 1 2 H)

2. 4 0 ~ 2. 7 0 (m, 2 H)

2. 87 ~ 3. 17 (m, 2 H)

7. 10 ~ 7. 60 (m, 4 H)

(b) [4-(2-ジメチルアミノエチルチオ)フェニル]チオメ  
タンジホスホン酸テトラエチル

実施例 1-(b)と同様の方法により、メチレンジホスホン酸テ  
トラエチル 11. 53 g (40 mmol) とビス [4-(2-ジメチル  
アミノエチルチオ)フェニル]ジスルフィド 16. 99 g (40 mmol)  
との反応によって、表題化合物 2. 60 g を黄色油状物として得た。  
収率 13%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) [ppm]

δ 1. 34 (t, J = 7 Hz, 12 H)

2. 31 (s, 6 H)

2. 49 ~ 2. 77 (m, 2 H)

2. 92 ~ 3. 20 (m, 2 H)

3. 36 (t, J = 22 Hz, 1 H)

3. 95 ~ 4. 55 (m, 8 H)

7. 15 ~ 7. 36 (m, 2 H)

7. 44 ~ 7. 65 (m, 2 H)

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>)

2984, 2934, 1717, 1576, 1481,

1392, 1241, 1164, 1023, 971

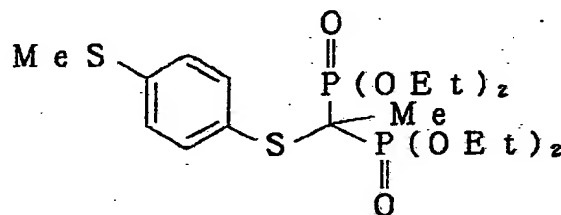
MASS (FAB) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>NP<sub>2</sub>S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 45. 68, H 7. 08

測定値 (%) : C 45. 39, H 7. 15

実施例 22. 1-[(4-メチルチオフェニル)チオ]エタン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル



アルゴン雰囲気下、エタン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル 13.29 g (40 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (120 ml) 溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、これに *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.65 mmol/ml) 24.24 ml (40 mmol) を加え、30 分間攪拌した。つぎにこの混合物に 4-メチルチオベンゼンスルフェニルクロリド 7.63 g (40 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を加えたのち室温まで昇温し、3 時間攪拌した。得られた混合物を氷水中に投入し、酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去すると、表題化合物と 1-クロロエタン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチルの混合物が得られた。この混合物をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 エタノール : 酢酸エチル = 5 : 95) で注意深く精製し、表題化合物 7.12 g を黄色油状物として得た。収率 39%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ppm]

$\delta$  1.36 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 12 H)

1.36 (t,  $J = 17\text{ Hz}$ , 3 H)

2.48 (s, 3 H)

4.03 ~ 4.55 (m, 8 H)

7.07 ~ 7.27 (m, 2 H)

7.58 ~ 7.78 (m, 2 H)



I R (K B r) ( $\text{cm}^{-1}$ )

2 9 8 4, 2 9 3 4, 1 5 7 6, 1 4 7 9, 1 4 4 6,

1 3 9 2, 1 2 5 1, 1 1 6 4, 1 1 0 0, 1 0 2 1, 9 7 1

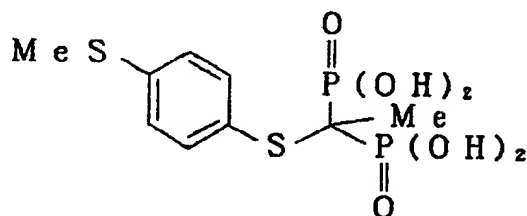
M A S S (F A B)  $m/z$  4 5 7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_6 \text{ P}_2 \text{ S}_2$  として)

計算値 (%) : C 44.73, H 6.64

測定値 (%) : C 44.89, H 6.65

実施例 23. 1 - [ (4 - メチルチオフェニル) チオ] エタン - 1, 1 - ジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、1 - [ (4 - メチルチオフェニル) チオ] エタン - 1, 1 - ジホスホン酸テトラエチル 6.84 g (15 mmol) を臭化トリメチルシラン 22.97 g (150 mmol) で処理し、その後加水分解することによって、表題化合物 4.03 g を白色結晶として得た。収率 78%。

m. p. 234 ~ 235 °C (dec)

<sup>1</sup>H - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ( $\text{ppm}$ )

$\delta$  1.33 (t,  $J = 16 \text{ Hz}$ , 3H)

2.47 (s, 3H)

7.08 ~ 7.31 (m, 2H)

7.55 ~ 7.78 (m, 2H)

I R (K B r) ( $\text{cm}^{-1}$ )

2 9 2 2, 1 4 7 7, 1 1 8 9, 1 0 1 3, 9 5 7, 9 1 5

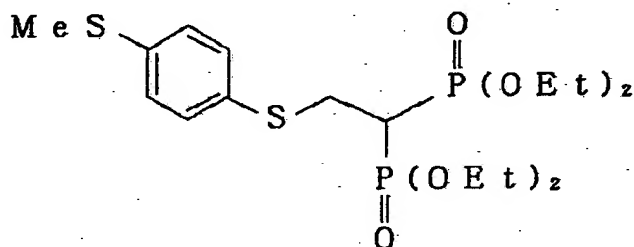
M A S S (F A B)  $m/z$  391 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>9</sub> H<sub>14</sub> O<sub>6</sub> P<sub>2</sub> S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 31.40, H 4.11

測定値 (%) : C 31.27, H 4.33

実施例 24. 2-[(4-メチルチオフェニル)チオ]エタン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル



アルゴン雰囲気下、4-メチルチオチオフェノール 3.13 g (20 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、これに n-ブチルリチウムヘキサン溶液 [1.65 mmol/ml] 12.12 ml (20 mmol) を加え、30 分間攪拌した。つぎにこの混合物にエテニリデン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル 6.60 g (20 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液をゆっくりと加えたのち室温まで昇温した。得られた混合物を氷水中に投入し、塩酸で中和したのち酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 エタノール : 酢酸エチル = 5 : 95) で精製して表題化合物 7.48 g を無色油状物として得た。収率 82%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) [ppm]

δ 1.33 (t, J = 7 Hz, 12 H)

2.47 (s, 3 H)

2.61 (tt, J = 6, 2.4 Hz, 1 H)

3.41 (dt,  $J = 6, 16 \text{ Hz}$ , 2H)

3.59 ~ 4.40 (m, 8H)

7.08 ~ 7.46 (m, 4H)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )

2984, 2934, 1576, 1479, 1446,

1392, 1251, 1164, 1100, 1021, 971

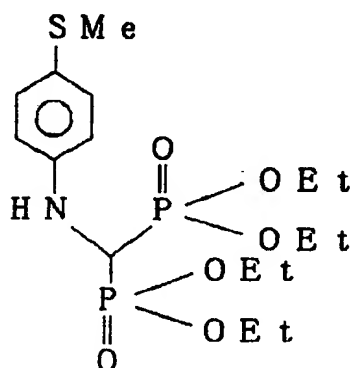
MASS (FAB)  $m/z$  457 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5 \text{ P}_2 \text{ S}_2$  として)

計算値 (%) : C 44.73, H 6.64

測定値 (%) : C 44.58, H 6.58

実施例 25. (4-メチルチオフェニル) アミノメタンジホスホン  
酸テトラエチル



アルゴン雰囲気下、4-メチルチオアニリン 4.87 g (35 mmol)、亜リン酸ジエチル 19.33 g (140 mmol) およびギ酸トリエチル 6.22 g (42 mmol) の混合物を生成するエタノールを留去しながら 150℃ で 2 時間加熱した。得られた混合物から過剰の亜リン酸ジエチルおよびギ酸トリエチルを減圧下留去し、得られた黄色結晶を *n*-ヘキサノーベンゼンから再結晶して表題化合物 13.40 g を白色結晶として得た。この結晶は空気中で徐々に黄色から緑色へと変化した。収率 90%。 m. p. 73

~ 74 °C (dec)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ppm] :  $\delta$  1.25 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.30 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 2.41 (s, 3H), 3.50~4.50 (m, 9H), 6.50 ~ 6.80 (m, 2H), 7.05~7.35 (m, 2H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 3298, 2986, 2922, 1599, 1284, 1284, 1247, 1029, 971

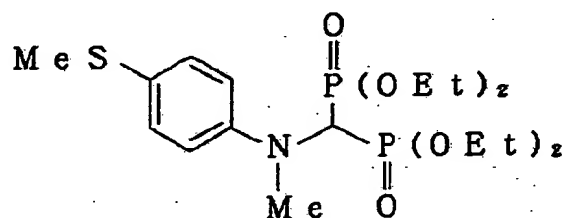
MASS (FAB)  $m/z$  : 426 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{NP}_2\text{S}$  として)

計算値 (%) : C 45.17 H 6.89

測定値 (%) : C 45.38 H 6.95

実施例 26. N-(4-メチルチオフェニル)-N-メチルアミノ  
メタンジホスホン酸テトラエチル



アルゴン雰囲気下、N-(4-メチルチオフェニル)-N-メチルホルムアミド 3.63 g (20 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、この溶液にギ酸クロリド 2.54 g (20 mmol) を加えて室温まで昇温したのち 1.5 時間攪拌した。さらに亜リン酸トリエチル 6.65 g (40 mmol) を加えて 2 時間攪拌したのち減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 エタノール : 酢酸エチル = 5 : 95) で精製して表題化合物 7.73 g を黄色油状物として得た。収率 88 %。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ppm]

$\delta$  1.27 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H)

2.42 (s, 3H)

3. 15 (b r s, 3 H)

3. 95 ~ 4. 40 (m, 8 H)

4. 56 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1 H)

6. 70 ~ 6. 92 (m, 2 H)

7. 14 ~ 7. 36 (m, 2 H)

I R (K B r) ( $\text{cm}^{-1}$ )

2986, 2914, 1597, 1504, 1441,

1394, 1354, 1265, 1164, 1098,

1025, 971

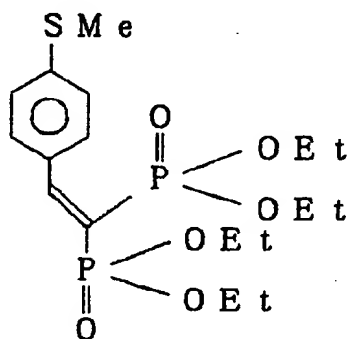
M A S S (F A B)  $m/z$  440 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{NP}_2\text{S}$  として)

計算値 (%) : C 45. 17, H 6. 89

測定値 (%) : C 45. 38, H 6. 95

実施例 27. 2-(4-メチルチオフェニル)エテニリデン-1,  
1-ジホスホン酸テトラエチル



アルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン 50 ml を 0℃ に冷却し、これに攪拌下、塩化チタン (IV) 20. 89 g (110 mmol) の乾燥四塩化炭素 (15 ml) 溶液をゆっくりと加えた。生じた黄色の懸濁液にメチレンジホスホン酸テトラエチル 14. 42 g (50 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液および 4-メチルチオベンズアルデヒド 7. 62 g (50 mmol)

の乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を加え 10 分間攪拌した。さらに、この混合物に N-メチルモルホリン 20.23 g (200 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を内温が 5℃ を超えないように 30 分かけて徐々に滴下して 3 時間攪拌した。得られた混合物に氷水を加えて反応を停止し、酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 エタノール : 酢酸エチル = 5 : 95) で精製し、表題化合物 18.37 g を黄色油状物として得た。収率 87%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  1.21 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.38 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 2.50 (s, 3H), 3.85~4.45 (m, 8H), 7.23 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.77 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 8.23 (dd,  $J=29, 48\text{Hz}$ , 1H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 2986, 1593, 1576, 1243, 1027, 998, 973

MASS (FAB)  $m/z$  : 423 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

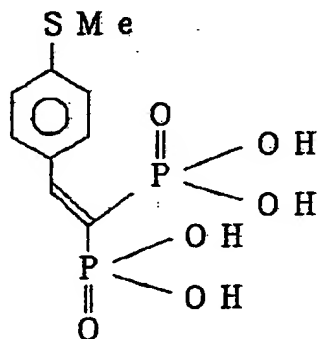
元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_6$ , Pz S として)

計算値 (%) : C 48.34 H 6.70

測定値 (%) : C 48.12 H 6.72

実施例 28. 2-(4-メチルチオフェニル) エテニリデソール,

1-ジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、2-(4-メチルチオフェニル)エテニリデン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル 8.45 g (20 mmol) を臭化トリメチルシラン 30.62 g (200 mmol) で処理し、その後、加水分解することによって、表題化合物 4.16 g を淡黄色結晶として得た。収率 67%。 m. p. 91~93 °C (dec)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  2.50 (s, 3H), 7.25 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (dd,  $J=50, 46\text{Hz}$ , 1H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 3618, 3370, 1582, 1551, 1410, 1098, 1020

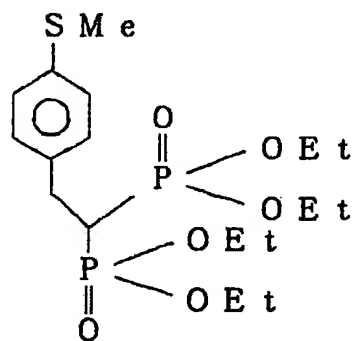
MASS (FAB)  $m/z$  : 311 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

元素分析 ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}$  として)

計算値 (%) : C 34.85 H 3.91

測定値 (%) : C 34.92 H 3.99

実施例 29. 2-(4-メチルチオフェニル)エタン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル



アルゴン雰囲気下、2-(4-メチルチオフェニル)エテニリデン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル 14.78 g (35 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 1.32 g (35 mmol) を徐々に加えた。得られた混合物を 30 分間加熱・還流した。次に混合物を 0 °C に冷却し、

飽和塩化アンモニウム水溶液を水素の発生が止むまで加えて反応を停止し、1規定塩酸で中和した後、酢酸エチル(3×150ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 エタノール：酢酸エチル=5：95)で精製し、表題化合物14.55gを淡黄色油状物として得た。収率9.8%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  1.28(t,  $J=7\text{Hz}$ , 12H), 2.46(s, 3H) 2.60(tt,  $J=5, 24\text{Hz}$ , 1H), 3.21(dt,  $J=6, 16\text{Hz}$ , 2H), 4.02 ~ 4.20(m, 8H), 7.18(d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 7.21(d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H)

$\text{IR}$  ( $\text{KBr}$ ) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 2984, 1497, 1444, 1394, 1253, 1029, 971

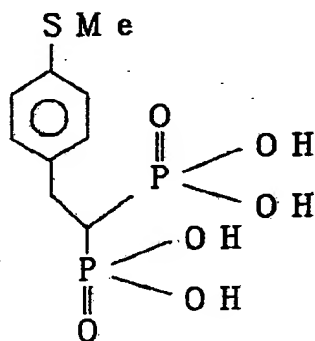
$\text{MASS}$  ( $\text{FAB}$ )  $m/z$  : 425 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_6$   $\text{P}_2\text{S}$ として)

計算値(%) : C 48.11 H 7.14

測定値(%) : C 47.98 H 7.15

実施例30. 2-(4-メチルチオフェニル)エタン-1, 1-ジホスホン酸



実施例2と同様の方法により、2-(4-メチルチオフェニル)エタン-1, 1-ジホスホン酸テトラエチル8.49g(20mmol)を臭化トリメチルシラン30.62g(200mmol)で



処理し、その後加水分解する事によって、表題化合物 4.50 g を白色結晶として得た。収率 72%。 m. p. 211~212 °C (dec)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) [ $\text{ppm}$ ] :  $\delta$  2.43(s, 3H), 2.48(tt,  $J=6, 23\text{Hz}$ , 1H), 3.18(dt,  $J=6, 16\text{Hz}$ , 2H), 7.17(d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 7.26(d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ] : 2928, 1497, 1250, 1164, 1025, 922

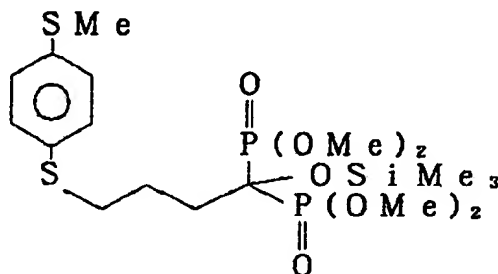
MASS (FAB)  $m/z$  : 313 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}$  として)

計算値 (%) : C 34.63 H 4.53

測定値 (%) : C 34.48 H 4.55

実施例 31. 4-(4-メチルチオフェニル)チオ-1-トリメチルシロキシブチリデン-1, 1-ジホスホン酸テトラメチル



アルゴン雰囲気下、4-(4-メチルチオフェニル)チオ酪酸クロリド 7.82 g (30 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に室温で垂リン酸トリメチル 3.72 g (30 mmol) をゆっくりと加えた後、そのまま 3 時間攪拌した。ついで、この溶液に垂リン酸ジメチルトリメチルシリル 6.01 g (30 mmol) をゆっくりと加え、さらに 3 時間攪拌した。攪拌終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール : クロロホルム = 5 : 95) で精製して表題化合物 14.57 g を無色油状物として得た。収率 94%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm)

$\delta$  0.18 (s, 9H)

1.86 ~ 1.95 (m, 2H)

2.10 ~ 2.22 (m, 2H)

2.46 (s, 3H)

2.87 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H)

3.76 ~ 3.87 (m, 12H)

7.16 ~ 7.21 (m, 2H)

7.27 ~ 7.32 (m, 2H)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )

2958, 2856, 1578, 1481, 1460,

1446, 1251, 1183, 1110, 1067, 978

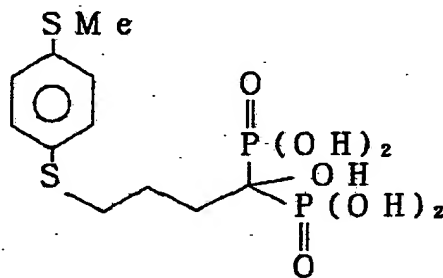
MASS (FAB)  $m/z$  517 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{P}_2\text{S}_2\text{Si}$ として)

計算値 (%) C: 41.85, H: 6.65

測定値 (%) C: 41.77, H: 6.44

実施例 32. 4-(4-メチルチオフェニル)チオ-1-ヒドロキシ  
シブチリデン-1, 1-ジホスホン酸



実施例 2 と同様の方法により、4-(4-メチルチオフェニル)チオ-1-トリメチルシロキシシブチリデン-1, 1-ジホスホン酸テトラメチル 9.82 g (19 mmol) を臭化トリメチルシラン 29.09 g (190 mmol) で処理し、その後加水分解することによって、

表題化合物 7.09 g を白色結晶として得た。収率 96%。

m. p. 179 ~ 180 °C (dec)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) [ppm]

δ 1.97 ~ 2.08 (m, 2H)

2.09 ~ 2.25 (m, 2H)

2.44 (s, 3H)

2.91 (t, J = 7 Hz, 2H)

7.15 ~ 7.22 (m, 2H)

7.26 ~ 7.33 (m, 2H)

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]

3314, 2924, 1483, 1164, 1108,

1009, 975, 944

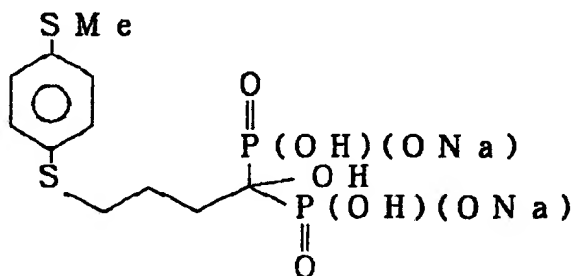
MASS (FAB) m/z 387 (M-H)<sup>-</sup>

元素分析 (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> として)

計算値 (%) : C 34.02, H 4.68

実測値 (%) : C 34.23, H 4.44

実施例 33. 4-(4-メチルチオフェニル)チオ-1-ヒドロキシ  
シブチリデン-1, 1-ジホスホン酸二ナトリウム塩



実施例 3 と同様の方法により、4-(4-メチルチオフェニル)チオ-1-ヒドロキシシブチリデン-1, 1-ジホスホン酸 3.88 g (10 mmol) を炭酸水素ナトリウム 1.68 g (20 mmol) で処理し、その後凍結乾燥することにより、表題化合物 4.22 g を白

色結晶として得た。収率 99%。

m. p. 300℃以上

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) [ppm]

$\delta$  1.89~1.98 (m, 2H)

1.99~2.12 (m, 2H)

2.49 (s, 3H)

3.00 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H)

7.27~7.34 (m, 2H)

7.37~7.44 (m, 2H)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )

3346, 2922, 1481, 1437, 1176,

1064, 1013, 917

MASS (FAB)  $m/z$  433 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

元素分析 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{P}_2\text{S}_2\text{Na}_3$  として)

計算値 (%) : C : 30.56, H : 3.74

実測値 (%) : C : 30.77, H : 3.82

#### 実施例 34. アジュバント関節炎試験

結核菌アジュバントをラットに注射すると、ヒト慢性関節リウマチに似た多発性関節炎が生ずる。このアジュバント関節炎モデルを用いて、以下の手順で、本発明の化合物の抗炎症・抗リウマチおよび骨代謝改善の作用を調べた。

結核菌 (*Mycobacterium butyricum*) 乾燥死菌体 0.1mg を流動パラフィン 0.1ml に懸濁させ、Lewis 系雌性ラット 7 週齢の左後肢足趾皮内に注射した。実施例で得られた化合物は、滅菌蒸留水に溶解して、体重 1kg あたり 20mg の割合で、アジュバント注射日から 8 日目より 21 日目まで 2 週間連日皮下投与した。この間、左右後肢の足容積の測定を行ない、下記式により浮腫率を

算定した。

$$\text{浮腫率} = \frac{〔16または21日目の足容積 - 7日目の足容積(m1)〕}{〔7日目の足容積(m1)〕} \times 100$$

さらに下記式にて浮腫抑制率を求め、表1に示す。

$$\text{浮腫抑制率} = \frac{〔対照群の平均浮腫率 - 化合物投与群の平均浮腫率〕}{〔対照群の平均浮腫率〕} \times 100$$

22日目にラットを屠殺し、左右後肢の軟X線写真を撮影した。軟X線写真をもとに、左右後肢5ヶ所における骨破壊の程度を、それぞれ5段階の点数をつけて評価し、総数を骨破壊点数とした。さらに骨破壊抑制率を下記式にて算出し、表1に示す。

骨破壊抑制率＝

$$\frac{〔対照群の平均骨破壊点数 - 化合物投与群の平均骨破壊点数〕}{〔対照群の平均骨破壊点数〕} \times 100$$

得られた結果は、スチューデントのt検定およびチューキの多重比較法により、滅菌蒸留水のみを投与した対照群に対して、危険率  $P < 0.001$  で有意のものは\*\*\*印を、 $P < 0.01$  で有意のものには\*\*印を、 $P < 0.05$  で有意のものには\*印を付した。

表1より明らかなとおり、本発明による化合物により、アジュバント関節炎の1次および2次炎症による足浮腫と骨破壊は抑制された。

表 1

化 合 物	例数	対照群に対する浮腫抑制率 (%)				対照群に 対する骨 破壊抑制 率 (%) 22日目
		16日目		21日目		
		左	右	左	右	
実施例2の化合物	6	96.0***	9.1	122.5***	30.6**	62.3**
実施例13の化合物	6	76.9***	16.8	91.8***	28.7*	62.5**
実施例15の化合物	6	75.0***	28.1	73.8***	33.7*	33.7**
実施例7の化合物	6	48.6*	15.0	72.7***	24.2*	43.7**
実施例33の化合物	6	115.0***	63.5*	138.0***	66.1***	77.1**

実施例7と実施例33の浮腫抑制率は14日目と21日目の値である

#### 実施例 35. マウスマクロファージ株細胞 J 7 7 4 - 1 よりの I L - 1 産生に対する作用

リンパ球であるマクロファージは、異物排除機構として、侵入してきた微生物や血球の破片などを貪食し、B細胞に抗原提示すると共に、活性酸素を放出して異物を消化する。この際にマクロファージは、種々のサイトカインを放出するが、なかでも I L - 1 は発熱や、炎症、軟骨・骨破壊、白血球の活性化、血管内皮細胞の障害などの作用を持ち、さらに他のサイトカインを誘導することで種々の作用を示すことが知られている。

マウスマクロファージ株細胞 J 7 7 4 - 1 は I L - 1 の高い産生を示すものから選択された株細胞であり、L P S で刺激を行うと I L - 1 産生を示すことが知られている。この細胞株を用いて、以下の手順で本発明の化合物の I L - 1 産生抑制作用を測定した。

J 7 7 4 - 1 細胞を、10%牛胎児血清および2-メルカプトエタノール 50  $\mu$ Mを含む R P M I - 1 6 4 0 培地にて培養し、 $2 \times 10^5$  個/ml の細胞数に調製した。24 ウェルプレートにこの

細胞浮遊液を1 mlずつ入れ30分間培養した。その後LPSを最終濃度 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ となるように添加し、同時に実施例で得られた化合物を、滅菌蒸留水に溶解して $100 \mu\text{M}$ の濃度で添加した。 $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$ 環境下で24時間培養した後、上清を採取し、遠心して細胞の破片等を除いた後、 $0.22 \mu\text{m}$ のフィルターを通して滅菌した。

IL-1の活性測定は、C3H/He J雄性マウスの胸腺細胞増殖活性で測定した。即ち、C3H/He J雄性マウスの4~6週齢を用い、胸腺を採取した。胸腺を10%牛胎児血清および2-メルカプトエタノール  $50 \mu\text{M}$ を含むRPMI-1640培地中でほぐし、 $2 \times 10^7$  個/mlの濃度に細胞液を調製した。この細胞浮遊液にフィトヘマグルチニンを最終濃度1%になるように添加しておき、これをT細胞浮遊液とした。

上記で得られたサンプルを $50 \mu\text{l}$ の容量で96ウェルマルチプレート中で2倍系列希釈を行っておき、ここにT細胞浮遊液を $50 \mu\text{l}$ ずつ添加した。胸腺細胞を72時間培養し、細胞の増殖率でIL-1活性を求めた。細胞増殖は培養終了4時間前に、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミドを添加し生細胞のミトコンドリアにより還元されて発色する色素の $570 \text{nm}$ での吸光度を指標に、遺伝子組み替えヒトIL-1でT細胞の最大増殖を起こさせた場合を増殖度100%とし、IL-1を添加しなかった場合の増殖を0%とし胸腺細胞の増殖を50%引き起こすときのサンプルの希釈倍率をそのサンプルのユニット数として計算した。

この時下記の式によりJ774-1細胞のLPS  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 刺激時のIL-1産生に対して本発明の化合物の抑制率を算定した。結果を表2に示す。

IL-1産生抑制率＝

$$\frac{\text{対照群のIL-1ユニット数} - \text{化合物処置群のIL-1ユニット数}}{\text{対照群のIL-1ユニット数}}$$

×100(%)

(注：ユニット数は「ユニット/ml」)

表 2

	対照群に対するIL-1産生抑制率
実施例2の化合物	51.4%
実施例13の化合物	38.6%

### 実施例36.

ウサギ膝関節の軟骨を分離・培養し、IL-1刺激を行うと軟骨細胞の主要構成成分である糖タンパク質のプロテオグリカンが遊離する。この作用を指標とし、本発明の化合物のIL-1抑制作用を以下の通り測定した。

ニュージーランドホワイト種の雄性ウサギ、生後3週齢、体重250g～300gのものを、ジエチルエーテル麻酔下に脱血致死し、膝関節を分離した。膝関節よりメスで軟骨部分を切り出し、0.14M塩化ナトリウム、4mM塩化カリウム、0.4mMリン酸二水素ナトリウム、12mM炭酸水素ナトリウム、0.2mMリン酸二水素カリウム、11mMブドウ糖からなるCMF溶液に浸しておいた。この軟骨を0.1%EDTAに入れ37℃、20分間インキュベートした。上清を除去した後、0.15%トリプシンを添加し37℃、60分間インキュベートした。CMF溶液で3回洗浄した後0.15%コラゲナーゼを入れ更に37℃、105分間処理した。軟骨組織片をピペティングで軟骨細胞に単離させ、120μmの



ナイロンメッシュを通した後、4℃、500g、7分間遠心し軟骨細胞を得た。細胞を3回洗浄し10%牛胎児血清を含むダルベッコMEM培地に $1.2 \times 10^5$ 個/mlとなるように細胞を浮遊させた。48ウエルプレートに細胞を250 $\mu$ lずつ入れコンフルエントに達するまで5日間培養した。その後培養液を0.3%牛胎児血清を含むダルベッコMEMに交換してさらに24時間培養したのち<sup>35</sup>Sラベルした無機硫酸を185キロベクレルの濃度で添加し24時間培養した。細胞をダルベッコMEM培地で3回洗浄した後、培地を0.1%牛血清アルブミンを含むBGJb培地に交換し、遺伝子組み替え型ヒトIL-1 $\beta$ を30ユニット/mlの濃度で添加した。同時に本発明の化合物を滅菌蒸留水に溶解し、最終濃度100 $\mu$ Mで添加した。IL-1刺激後24時間後に培養上清、並びに細胞層を採取した。

細胞層はプロナーゼEを200 $\mu$ g添加し、37℃、24時間処理して分解した。培養上清には0.1mg/mlコンドロイチン硫酸を0.05ml、2mM硫酸マグネシウムを0.5ml、5mM塩化カルシウム0.2Mトリス塩酸緩衝液溶液(pH7.8)0.5ml、1%塩化セチルピリジニウム20mM塩化ナトリウム溶液0.5mlを順次添加し、37℃2時間処理して析出したプロテオグリカンガラスフィルターに集め液体シンチレータを加え、液体シンチレーションカウンタでカウントした。細胞層には0.1mg/mlコンドロイチン硫酸を0.05ml、2mM硫酸マグネシウムを0.5ml、1%塩化セチルピリジニウム20mM塩化ナトリウム溶液0.5mlを順次添加し、37℃2時間処理して析出したプロテオグリカンガラスフィルターに集め液体シンチレータを加え、液体シンチレーションカウンタでカウントした。

それぞれ得られたカウントを最初に添加した無機硫酸のカウント

で割りパーセントとして表した。得られた結果はスチューデントの t ー検定を用い、無刺激対照群に対して危険率  $P < 0.01$  で有意のものを \$\$ 印を、IL-1 刺激対照群に対して危険率  $P < 0.01$  で有意のものを \*\* 印で示した。表 3 に示すように本発明の化合物は、IL-1 刺激での細胞層からのプロテオグリカン遊離を抑制し、IL-1 抑制薬として有用である。

表 3

	細胞上清	細胞層
無刺激	$0.63 \pm 0.035$	$0.45 \pm 0.036$
IL-1 刺激	$1.06 \pm 0.018$ \$\$	$0.11 \pm 0.004$ \$\$
IL-1 刺激 + 化合物処理 (実施例 2 の化合物)	$0.74 \pm 0.061$ **	$0.28 \pm 0.019$ **

### 実施例 39.

好中球は生体防御反応として、異物を排除するために異物を貪食し、活性酸素や消化酵素を産生することが知られている。しかしながら慢性炎症時などには好中球の産生した活性酸素や消化酵素が正常組織をも障害し、さらに炎症を増強することが考えられる。そこでヒト好中球からの活性酸素放出に対する本発明の化合物の作用を以下のように測定した。

3. 8%クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として使用し、ヒト静脈より 50 ml 採血した。この血液と 2%デキストラン生理食塩液溶液を等量ずつ混和し、数回振とうした後 37℃、30 分静置した。上層を分離し、等量の Ficoll-Paque 液上に重層した。20℃、1400 回転で 30 分間遠心した後の沈澱をとり、ハンス緩衝液で細胞を再浮遊して、さらに 20℃、1000 回転、5 分間遠心して細胞を洗浄した。混入した赤血球は浸透圧ショックをかけて除き、

最終的に好中球を  $1 \times 10^6$  個/ml の濃度にハックス緩衝液に浮遊させた。この好中球  $1 \times 10^5$  個と刺激剤である formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) を  $37^\circ\text{C}$  でインキュベートし、同時に本発明の化合物を添加して産生した活性酸素を測定した。活性酸素測定には 2-methyl-6-phenyl-3,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-one (CLA) が活性酸素と反応して、励起カルボニル体となりこれが基底状態に遷移する過程で  $380\text{ nm}$  で発光する現象を利用し、ルミノメーターで最大発光量を求めた。下記の式により活性酸素産生抑制率を算定した。結果を表 4 に示す。

活性酸素産生抑制率＝

$$\frac{\text{対照群の最大発光量(RLU/秒)} - \text{化合物処置群の最大発光量(RLU/秒)}}{\text{対照群の最大発光量(RLU/秒)}} \times 100$$

表 4

	活性酸素産生抑制率
実施例 2 の化合物 $10\text{ }\mu\text{M}$	$46.3 \pm 0.81\%$

#### 実施例 40.

骨粗鬆症病態時には、骨形成と骨破壊のバランスが崩れ、骨破壊が亢進している状態にあると考えられる。骨破壊は破骨細胞の活性化や数の増加により生じると考えられており、そのモデルとして象牙片上にマウス骨細胞を蒔き、活性型ビタミンD<sub>3</sub>刺激で骨吸収を生じさせる実験がある。このモデルを用いて本発明の化合物の骨吸収抑制作用について測定した。

生後 10～15 日齢の ICR 系のマウスから大腿骨および脛骨を分離して、5%牛胎児血清を含む  $\alpha$ -MEM 培地中で細切し、骨髓細胞と骨基質を含む骨細胞浮遊液を調製した。骨の大きな破片はナ

イロンメッシュで除き、生細胞をトリパンブルー排除法染色で、破骨細胞を酒石酸耐性酸性ホスファターゼ染色で染色し、破骨細胞を0.05~0.1%程度の割合で含む細胞浮遊液を調製した。象牙は低速回転ダイヤモンドカッターにより150  $\mu$ mの厚さに切断し、96ウェルプレートのウェルの大きさに合わせてパンチで打ち抜いた。これらの象牙片を96ウェルプレートに入れ、その上に上記で調製した細胞浮遊液を、破骨細胞がウェルあたり500個入るように入れた。活性型ビタミンD<sub>3</sub>の10 nMを刺激剤として添加し、同時に本発明の薬剤を10  $\mu$ Mおよび100  $\mu$ Mの濃度で添加した。37℃、10%CO<sub>2</sub>環境下で細胞を培養し4日後に、象牙片上に形成された吸収窩をヘマトキシリンにて染色して顕微鏡下に観察して、計数した。下記の式により吸収窩形成抑制率を算定した。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{対照群で生じた吸収窩数} - \text{化合物群で生じた吸収窩数}}{\text{対照群で生じた吸収窩数}} \times 100$$

結果を表5に示す。結果はスチューデントのt-検定で統計計算を行い、活性型ビタミンD<sub>3</sub>刺激対照群に対して危険率P<0.05で有意のものに\*印を、P<0.01で有意のものに\*\*印を付した。

表 5

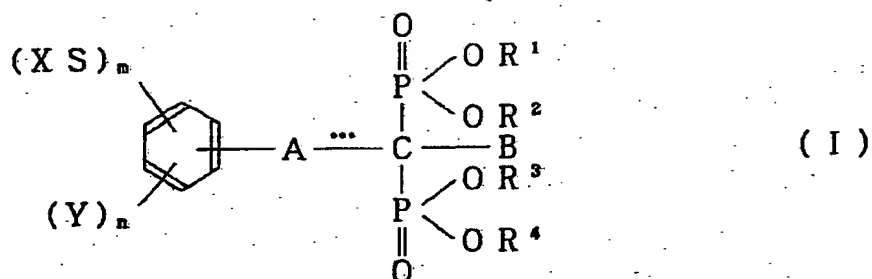
	対照群に対する抑制率 (%)
実施例 2 の化合物 10 $\mu$ M	79.9 $\pm$ 3.12**
100 $\mu$ M	92.6 $\pm$ 1.08**
実施例 9 の化合物 10 $\mu$ M	35.8 $\pm$ 27.0
100 $\mu$ M	77.8 $\pm$ 3.59**
実施例 13 の化合物 10 $\mu$ M	54.6 $\pm$ 10.4
100 $\mu$ M	92.5 $\pm$ 0.61**
実施例 15 の化合物 10 $\mu$ M	30.5 $\pm$ 22.9
100 $\mu$ M	74.1 $\pm$ 4.38**
実施例 28 の化合物 10 $\mu$ M	-0.34 $\pm$ 10.1
100 $\mu$ M	67.8 $\pm$ 3.98*
実施例 30 の化合物 10 $\mu$ M	35.6 $\pm$ 11.3
100 $\mu$ M	87.0 $\pm$ 4.34**

発明の効果

本発明の化合物は、IL-1 抑制作用、抗酸化作用、骨吸収抑制作用などにより、抗炎症薬、鎮痛薬、抗リウマチ薬、骨代謝疾患薬、自己免疫疾患薬、感染症薬、皮膚病薬、抗アレルギー薬、抗酸化薬、虚血性臓器障害治療薬として有用である。

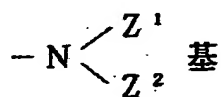
## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I) :

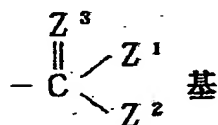


[式中、XはH、1ないし8個の炭素原子からなる直鎖または分岐鎖で、無置換またはヘテロ原子の置換基を有するアルキル基、アリール基またはアシル基を表わし、

Yはハロゲン、ニトリル基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、アシル基、アルケニル基、アリール基、シクロアルキル基、COOH基、COOアルキル基、



(ただし、 $Z^1$  および  $Z^2$  は互いに独立して、水素、アルキル基を意味し、または  $Z^1$  と  $Z^2$  で炭素からなる環またはヘテロ原子を含む炭素からなる環を形成してもよい)、または



(ただし、 $Z^1$  および  $Z^2$  は上記と同じであり、 $Z^3$  は酸素または硫黄を意味する)を意味し、

mは1~5の整数を表わし、nは0~4の整数を表わし(ただし  $m+n$  が5以下である)、m個のXSとn個のYはそれぞれ同一ま

たは異なってもよく、

…は二重結合または単結合を表わし、

Aは $-(CH_2)_a-(D)_b-(CH_2)_c-$ (Dは硫黄、酸素、NH、アルキル置換Nまたは $CH_2$ であり、aとcは0~10の整数であり、bは0または1である)、または $-(CH=CH)_d-CH=$ (dは0~2の整数であり、Aが $-(CH=CH)_d-CH=$ を表す場合、Bは存在しない)であり、

Bは水素、アルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、水酸基、アルコキシ基、トリアルキルシロキシ基またはアシルオキシ基を意味し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、水素、炭素数1~7の直鎖または分岐鎖のアルキル基または薬理的に許容できる陽イオンであり、同一または異なってもよい。]

で示されるメタンジホスホン酸誘導体。

2. 一般式(I)中のAが $-(CH_2)_a-(D)_b-(CH_2)_c-$ (D, a, bおよびcは前記定義と同じ)であることを特徴とする請求項1記載のメタンジホスホン酸誘導体。

3. 一般式(I)中のAが $-(CH_2)_a-S-(CH_2)_c-$ (aおよびcは前記定義と同じ)であることを特徴とする請求項1または2記載のメタンジホスホン酸誘導体。

4. 一般式(I)中のAが $-(CH_2)_a-\underset{\substack{| \\ R^5}}{N}-(CH_2)_c-$

( $R^5$ は水素またはアルキル基を表し、aおよびcは前記定義と同じ)であることを特徴とする請求項1または2記載のメタンジホスホン酸誘導体。

5. 一般式(I)中のAが $-(CH_2)_a-(CH_2)_b-(CH_2)_c-$ (a, bおよびcは前記定義と同じ)であることを特徴

とする請求項1または2記載のメタンジホスホン酸誘導体。

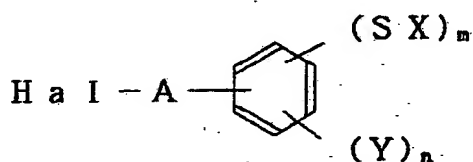
6. 一般式(I)中のAが $-(CH=CH)_d-CH=$ (dは前記定義と同じ)であることを特徴とする請求項1記載のメタンジホスホン酸誘導体。

7. 一般式(I)中のXがH、1ないし8個の炭素原子からなる直鎖または分岐鎖アルキル基であることを特徴とする請求項1記載のメタンジホスホン酸誘導体。

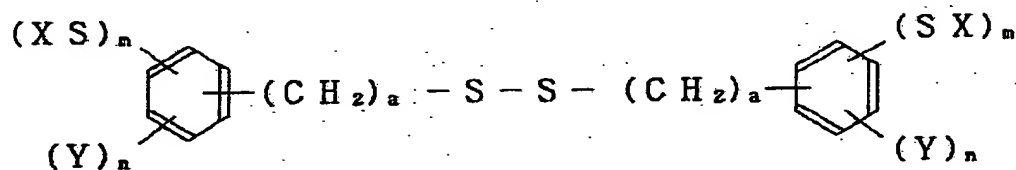
8. 一般式(I)中のXが1ないし8個の炭素原子で、かつヘテロ原子を置換基として有する直鎖または分岐鎖アルキル基であることを特徴とする請求項1記載のメタンジホスホン酸誘導体。

9. 一般式(I)中のXがアリール基であることを特徴とする請求項1記載のメタンジホスホン酸誘導体。

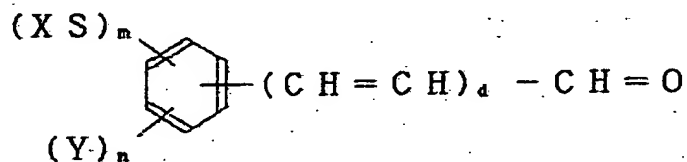
10. 塩基の存在下において、式：



(ただし、H a I はハロゲンを意味し、A、X、Y、mおよびnは上記と同じ)の化合物、式：



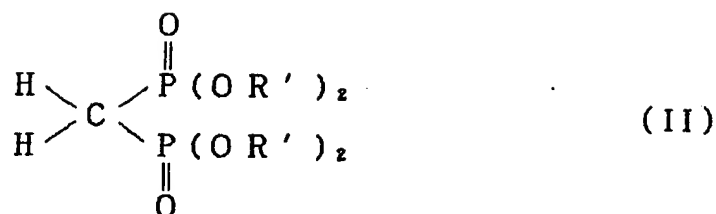
(ただし、a、X、Y、mおよびnは上記と同じ)の化合物、または式：



(X、Y、m、nおよびdは上記と同じ)の化合物を、一般式(II)



のジホスホネート化合物：



〔式中、R' は炭素数 1 ～ 7 の直鎖または分岐鎖のアルキル基であり、同一でも異なってもよい〕と反応させ、式 (I) のメタンジホスホン酸誘導体を得ることを特徴とする請求項 1 記載のメタンジホスホン酸誘導体の製造方法。

11. 請求項 1 記載のメタンジホスホン酸誘導体を有効成分とする抗炎症薬。

12. 請求項 1 記載のメタンジホスホン酸誘導体を有効成分とする抗リウマチ薬。

13. 請求項 1 記載のメタンジホスホン酸誘導体を有効成分とする骨代謝疾患薬。

14. 請求項 1 記載のメタンジホスホン酸誘導体を有効成分とするインターロイキン-1 抑制薬。

15. 請求項 1 記載のメタンジホスホン酸誘導体を有効成分とする抗酸化薬。

16. 請求項 1 記載のメタンジホスホン酸誘導体を有効成分とする骨吸収抑制薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01140

<b>I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Int. Cl<sup>5</sup>    C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66</div>														
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: none; vertical-align: top;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%; font-size: 0.8em;">Classification System</th> <th style="width: 50%; font-size: 0.8em;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 1.2em;">IPC</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66</td> </tr> </table> </td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%; font-size: 0.8em;">Classification System</th> <th style="width: 50%; font-size: 0.8em;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 1.2em;">IPC</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66</td> </tr> </table>	Classification System	Classification Symbols	IPC	C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%; font-size: 0.8em;">Classification System</th> <th style="width: 50%; font-size: 0.8em;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 1.2em;">IPC</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66</td> </tr> </table>	Classification System	Classification Symbols	IPC	C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66										
Classification System	Classification Symbols													
IPC	C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66													
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Category <sup>9</sup></th> <th style="width: 60%; font-size: 0.8em;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 30%; font-size: 0.8em;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">A</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">JP, A, 3-44328 (CIBA-Geigy AG.), February 26, 1991 (26. 02. 91), &amp; EP, A, 71564 &amp; US, A, 4647447 &amp; US, A, 4957939 &amp; US, A, 4963344 &amp; US, A, 5021236</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1-16</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">A</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">JP, A, 3-106893 (Merck &amp; Co., Inc.), May 7, 1991 (07. 05. 91), &amp; EP, A, 416689</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1-16</td> </tr> </table>			Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	A	JP, A, 3-44328 (CIBA-Geigy AG.), February 26, 1991 (26. 02. 91), & EP, A, 71564 & US, A, 4647447 & US, A, 4957939 & US, A, 4963344 & US, A, 5021236	1-16	A	JP, A, 3-106893 (Merck & Co., Inc.), May 7, 1991 (07. 05. 91), & EP, A, 416689	1-16			
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>												
A	JP, A, 3-44328 (CIBA-Geigy AG.), February 26, 1991 (26. 02. 91), & EP, A, 71564 & US, A, 4647447 & US, A, 4957939 & US, A, 4963344 & US, A, 5021236	1-16												
A	JP, A, 3-106893 (Merck & Co., Inc.), May 7, 1991 (07. 05. 91), & EP, A, 416689	1-16												
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: 0.8em;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">November 25, 1992 (25. 11. 92)</td> </tr> </table> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">December 15, 1992 (15. 12. 92)</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="border: none; vertical-align: top;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">International Searching Authority</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Japanese Patent Office</td> </tr> </table> </td> <td style="border: none; vertical-align: top;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="height: 40px;"></td> </tr> </table> </td> </tr> </table>			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">November 25, 1992 (25. 11. 92)</td> </tr> </table>	Date of the Actual Completion of the International Search	November 25, 1992 (25. 11. 92)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">December 15, 1992 (15. 12. 92)</td> </tr> </table>	Date of Mailing of this International Search Report	December 15, 1992 (15. 12. 92)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">International Searching Authority</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Japanese Patent Office</td> </tr> </table>	International Searching Authority	Japanese Patent Office	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="height: 40px;"></td> </tr> </table>	Signature of Authorized Officer	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">November 25, 1992 (25. 11. 92)</td> </tr> </table>	Date of the Actual Completion of the International Search	November 25, 1992 (25. 11. 92)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">December 15, 1992 (15. 12. 92)</td> </tr> </table>	Date of Mailing of this International Search Report	December 15, 1992 (15. 12. 92)									
Date of the Actual Completion of the International Search														
November 25, 1992 (25. 11. 92)														
Date of Mailing of this International Search Report														
December 15, 1992 (15. 12. 92)														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">International Searching Authority</td> </tr> <tr> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Japanese Patent Office</td> </tr> </table>	International Searching Authority	Japanese Patent Office	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 0.8em;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="height: 40px;"></td> </tr> </table>	Signature of Authorized Officer										
International Searching Authority														
Japanese Patent Office														
Signature of Authorized Officer														

国際調査報告

国際出願 号PCT/JP 92/ 01140

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl<sup>5</sup></b> <b>C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
<b>IPC</b>	<b>C07F9/38, C07F9/40, A61K31/66</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
<b>A</b>	<b>JP, A, 3-44328 (チバーガイギーアクチエンゲゼルシヤフト),</b> <b>26. 2月. 1991 (26. 02. 91),</b> <b>&amp;EP, A, 71564&amp;US, A, 4647447</b> <b>&amp;US, A, 4957939&amp;US, A, 4963344</b> <b>&amp;US, A, 5021236</b>	<b>1-16</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 3-106893 (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド),</b> <b>7. 5月. 1991 (07. 05. 91),</b> <b>&amp;EP, A, 416689</b>	<b>1-16</b>
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
<b>25. 11. 92</b>	<b>15.12.92</b>	
国際調査機関	権限のある職員	
<b>日本国特許庁 (ISA/JP)</b>	<b>特許庁審査官</b>	<b>4, H, 7, 1, 0, 6</b>
	<b>佐 藤 修 ⑥</b>	